



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**N-SULFONIL IMINAS COORDINANTES EN
REACCIONES DE ADICIÓN Y CICLOADICIÓN
CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN**

Jorge Esquivias Provencio

Directores: Prof. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)

Dr. Ramón Gómez Arrayás
Prof. Contratado Doctor (UAM)

Madrid, 2008

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Dr. Juan Carlos Carretero González y del Dr. Ramón Gómez Arrayás.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia y Tecnología (BQU2003- 0508), Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2006-01121), de la Comunidad de Madrid (GR/MAT/0016/2004) y la Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid (CCG06-UAM/PPQ-0557). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPU) del Ministerio de Educación y Ciencia (2003-2007).

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Ac	Acetilo
AFC	Aza Friedel-Crafts
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
BIPHEP	Bifenilfosfina
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
bod	Biciclooctadieno
BOX	Bisoxazolina
Chiraphos	2,3-Bis(difenilfosfino)butano
CuTc	Tiofeno carboxilato de cobre
Cy	Ciclohexilo
DBFOX	4,6-Dibenzofurandiil-2,2'-bis(4-feniloxazolina)
DBNE	<i>N,N</i> -Dibutilnorefedrina
DCE	Dicloroetano
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DPPB	Difenilfosfinobenzoato
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,2-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DuPHOS	1,2-Bis(fosfolano)benceno
ee	Exceso enantiomérico
ed	Exceso diastereomérico
equiv.	Equivalente(s)
GAE	Grupo atractor de electrones
GDE	Grupo dador de electrones
HDA	Hetero Diels-Alder
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
KHDMS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano de potasio
L*	Ligando quiral
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía

MS	Tamiz molecular
Ms	Mesilo
Naft	Naftilo
NMO	<i>N</i> -Óxido de metilmorfolina
NOE	Efecto nuclear Overhauser
Nu	Nucleófilo
OMF	Orbitales moleculares frontera
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
PMP	<i>para</i> -Metoxifenilo
Py	Piridina
PyBOX	2,6-Bisoxazolinpiridina
rd	relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEGPPOS	(4,4'-Bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
SES	2-Trimetilsililetanosulfonilo
ta	Temperatura ambiente
TAM	Triarilmetano
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
Tol	<i>p</i> -Tolilo
Tol-BINAP	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
Ts	<i>para</i> -Toluenosulfonilo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	3
1.2.- REACCIONES ORGANOMETÁLICAS ASISTIDAS POR GRUPOS COORDINANTES	4
1.3.- GRUPOS AUXILIARES COORDINANTES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA	9
1.4.- GRUPOS SULFONILO COORDINANTES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	12
1.5.- ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR	15
1.6.- PLANTEAMIENTO INICIAL DE ESTA TESIS DOCTORAL	19

2. ADICIÓN DE REACTIVOS ORGANOCÍNICOS A *N*-SULFONILIMINAS

2.1.- INTRODUCCIÓN: ADICIÓN DE REACTIVOS ORGANOMETÁLICOS A IMINAS	23
2.2.- ANTECEDENTES SOBRE LA ADICIÓN DE COMPUESTOS ORGANOCÍNICOS A IMINAS	28
2.2.1 Adición de R_2Zn a iminas	28
2.2.2 Adición de $RZnX$ a iminas	40
2.3.- ANTECEDENTES SOBRE LA ADICIÓN CONJUGADA DE COMPUESTOS ORGANOCÍNICOS A IMINAS α,β -INSATURADAS	42
2.3.1 Aspectos generales sobre la adición de compuestos organocínicos a sistemas α,β -insaturados	42
2.3.2 Adición conjugada de dialquilzinc a iminas α,β -insaturadas	44
2.4.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	47

2.5.- ADICIÓN DE ESPECIES DE DIALQUILZINC A <i>N</i> -SULFONIL ALDIMINAS	49
2.5.1 Síntesis de <i>N</i> -sulfonil aril aldiminas	49
2.5.2 Síntesis de <i>N</i> -sulfonil iminas α,β -insaturadas	51
2.5.3 Reactividad de <i>N</i> -tosil y <i>N</i> -(2-piridil)sulfonil iminas en la adición 1,2 de reactivos de dialquilzinc catalizada por cobre	52
2.6.- ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DIALQUILZINC A <i>N</i> -SULFONIL IMINAS α,β -INSATURADAS	54
2.6.1 Adición de Me_2Zn a aldiminas α,β -insaturadas	54
2.6.2 Adición de R_2Zn a cetiminas α,β -insaturadas	56
2.6.3 Alcance estructural de la adición conjugada a 2-piridilsulfonil iminas α,β -insaturadas	65
2.6.4 Asignación estereoquímica de los productos de adición conjugada	68
2.7.- ALQUILACIÓN DE <i>N</i> -SULFONIL IMINAS CON BROMUROS DE ALQUILZINC	70
2.7.1 Síntesis de los bromuros de alquilzinc	70
2.7.2 Reacción modelo: optimización de los parámetros de reacción	71
2.7.3 Alcance estructural	75
2.7.4 Quimioselectividad de la reacción frente a aldehídos y cetonas	79
2.7.5 Bromuros de alquilzinc en la reacción de adición conjugada a iminas α,β -insaturadas	80
2.7.5 Eliminación de grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas	81
2.8.- INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	82
2.9.- CONCLUSIONES	91

3. REACCIÓN DE AZA-FRIEDEL-CRAFT DE *N*-SULFONIL IMINAS: SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS NO SIMÉTRICOS

3.1.- INTRODUCCIÓN: LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS	97
3.1.1 Reacción de Aza Friedel-Crafts de iminas activadas	98
3.1.2 Reacciones de Friedel-Crafts de iminas de aldehídos aromáticos	105
3.2.- IMPORTANCIA Y SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS	110
3.2.1 Importancia de los triarilmetanos	110
3.2.2 Síntesis de triarilmetanos simétricos	111
3.2.3 Síntesis de triarilmetanos no simétricos	112
3.3.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	115
3.4.- REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON <i>N</i> -SULFONIL IMINAS	116
3.4.1 Adición de <i>N</i> -metilindol a <i>N</i> -tosil iminas	116
3.4.2 Estudio del grupo sulfonilo en la reacción AFC con <i>N</i> -metilindol	119
3.4.3 Alcance estructural de la reacción AFC de 2-piridilsulfonil iminas	126
3.4.4 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas	132
3.5.- SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS NO SIMÉTRICOS	133
3.6.- INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	137
3.7.- CONCLUSIONES	142

4. REACCIÓN DE HETERO DIELS-ALDER DE DEMANDA INVERSA DE 1-AZADIENOS

4.1. INTRODUCCIÓN: LA REACCIÓN HETERO DIELS-ALDER CON IMINAS	149
4.1.1. Aspectos generales sobre la reacción hetero Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis	149
4.1.2. Reacción hetero Diels-Alder con iminas (aza Diels-Alder)	155
4.2. REACCIÓN AZA DIELS-ALDER ASIMÉTRICA	156
4.2.1. Reacción HDA entre iminas y dienos ricos en electrones	156
4.2.2. Reacción HDA con iminodienos	160
4.3.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	171
4.4.- REACCIÓN HDA DE <i>N</i> -HETEROARILSULFONIL-1-AZADIENOS CON VINIL ÉTERES	172
4.4.1 Búsqueda de un catalizador ácido de Lewis	172
4.4.2 Desarrollo de una variante catalítica asimétrica	175
4.4.3 Alcance estructural de la reacción HDA asimétrica catalizada por Cu ^{II}	179
4.4.4 <i>N</i> -(8-Quinolilsulfonil)-1-azadienos en reacciones HDA con vinil éteres	183
4.4.5 Alcance estructural de la reacción de HDA catalizada por el complejo Ni/DBFOX (LXXV)	191
4.4.6 Aplicaciones sintéticas	196
4.5.- ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL Y ESTEREOQUÍMICA	200
4.6.- CONCLUSIONES	204

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1.- SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -SULFONIL IMINAS Y CETIMINAS	212
5.1.1 Síntesis de sulfonamidas	212
5.1.2 Síntesis de <i>N</i> -sulfonil aldiminas aromáticas	215
5.1.3 Síntesis de <i>N</i> -sulfonil cetiminas α,β -insaturadas	224
5.2.- ADICIÓN DE ESPECIES DE DIALQUILZINC A <i>N</i> -SULFONIL ALDIMINAS	234
5.2.1 Procedimiento general para la adición de R_2Zn a <i>N</i> -sulfonil aldiminas	234
5.3.- ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DE DIALQUILZINC A <i>N</i> -SULFONIL IMINAS α,β -INSATURADAS	236
5.3.1 Procedimiento general para la adición catalítica asimétrica de dialquilzinc a <i>N</i> -sulfonil cetiminas α,β -insaturadas	236
5.4.- ALQUILACIÓN DE <i>N</i> -SULFONIL IMINAS CON BROMUROS DE ALQUILZINC	243
5.4.1 Procedimiento general para la adición de bromuros de alquilzinc a <i>N</i> -sulfonil aldiminas	243
5.4.2 Bromuros de alquilzinc en la reacción de adición conjugada a iminas α,β -insaturadas	256
5.4.3 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas	258
5.5.- REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON <i>N</i> -SULFONIL IMINAS	260
5.5.1 Procedimiento general para la reacción Aza Friedel-Crafts catalizada por Cu^{II} de <i>N</i> -sulfonil iminas	260
5.5.2 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas	270
5.5.3 Síntesis <i>one pot</i> de triarilmetanos no simétricos	271

5.5.4 Síntesis secuencial de triarilmetanos catalizado por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	275
5.6.- REACCIÓN DE HDA DE <i>N</i> -SULFONIL-1-AZADIENOS	278
5.6.1 Procedimiento general para la reacción de HDA catalítica asimétrica de demanda inversa	278
5.6.2 Aplicaciones sintéticas	298
ANEXO: PUBLICACIONES	303

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.- IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros para su uso como fármacos, aromas, fragancias, productos agroquímicos y precursores de materiales poliméricos ha impulsado el desarrollo espectacular de la síntesis asimétrica moderna¹. Aunque es conocido desde muy antiguo que las actividades biológicas de dos enantiómeros de un producto quiral pueden ser muy diferentes, sólo en las dos últimas décadas estos compuestos se han producido sistemáticamente en su forma enantioméricamente pura. A ello ha contribuido enormemente las cada vez más estrictas normas reguladoras, que ahora exigen la evaluación de ambos enantiómeros antes de que un racémico pueda ser aprobado para su comercialización². En este contexto, las previsiones futuras para la síntesis asimétrica son halagüeñas. Por ejemplo, una estimación reciente prevé que las ventas globales de productos enantioméricamente puros alcanzarán los 14.94 billones de dólares antes de finales de 2009, con un crecimiento anual del 11.4%³.

Hoy en día el énfasis de la síntesis enantioselectiva está en alcanzar la máxima eficiencia química posible, minimizando así los costes de producción y de generación de residuos, y en el respeto por el medio ambiente. Debido a ello, la utilización de *catalizadores quirales*, ya sean sintéticos o naturales (biocatalizadores), se está imponiendo como la solución más adecuada para la preparación de productos con elevada pureza enantiomérica. Esta alternativa, conocida como **catálisis asimétrica**⁴, constituye una de las áreas de investigación más pujantes y creativas de la tecnología química moderna.

Sin menospreciar el extraordinario impacto que está teniendo el desarrollo reciente de procesos muy eficaces de *organocatálisis*⁵, el empleo de catalizadores

-
1. a) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2001. b) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Christmann, M.; Bräse, S., Eds.; Wiley-VCH: New York, 2007.
 2. En 1992 la agencia norteamericana FDA (*Food and Drug Administration*) introdujo esta normativa específica dirigida a reemplazar los fármacos racémicos existentes en el mercado por agentes terapéuticos enantioméricamente puros. Para una discusión, véase: S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46.
 3. A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2004**, 82 (24), 47.
 4. Referencias generales sobre catálisis asimétrica: a) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, K. Mikami, M. Lautens, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. Véase también: b) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, 101, 5348.
 5. Para revisiones generales sobre organocatálisis, véase: a) *Metal-Free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) "Special: Asymmetric Organocatalysis", *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487. c) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84. d) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.

quirales de naturaleza organometálica⁶ constituye la alternativa más frecuentemente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva. La variada reactividad química de las especies organometálicas en combinación con la amplísima variedad estructural en el ligando orgánico permiten más frecuentemente optimizar la velocidad y selectividad de un determinado proceso hasta el nivel deseado, haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria⁷. La concesión del Premio Nóbel de Química del año 2001 a W. S. Knowles⁸, R. Noyori⁹ y K. B. Sharpless¹⁰ por sus contribuciones pioneras en este área, no hace sino resaltar el extraordinario interés académico e industrial de este tipo de procesos.

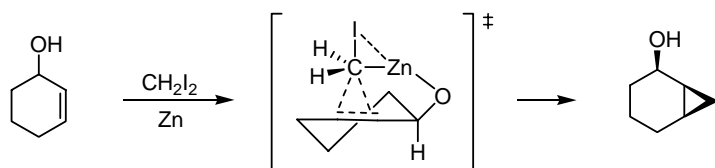
En la actualidad la catálisis asimétrica ha alcanzado un cierto grado de madurez, existiendo un buen número de procedimientos de aplicabilidad muy general y altamente eficaces, sobre todo en reacciones de reducción y oxidación. Sin embargo, existen aún importantes limitaciones por resolver. Por ejemplo, una gran parte de los sistemas catalíticos descritos no cumplen los criterios necesarios para su aplicación en procesos industriales. Por otro lado, aún existen reacciones para las que no se han desarrollado versiones catalíticas asimétricas, o para las que existen muy pocos precedentes. En consecuencia, el desarrollo de reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizadas por metales de transición que combinen alta eficacia, elevada enantioselectividad y fácil implementación desde un punto de vista práctico, continúa siendo un importante problema sintético y una de las prioridades de la síntesis orgánica actual.

1.2.- REACCIONES ORGANOMETÁLICAS ASISTIDAS POR GRUPOS COORDINANTES

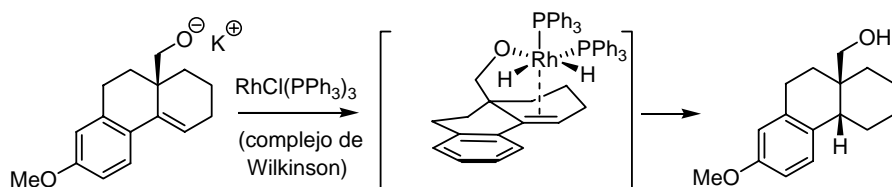
Una estrategia muy utilizada para controlar los aspectos regio- y estereoquímicos en reacciones orgánicas mediadas por metales consiste en el empleo de sustratos de partida que contengan una función, normalmente un heteroátomo, capaz de interactuar con el reactivo, bien por enlace de hidrógeno o

-
6. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica organometálica: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: New York, **1999**. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed; Ojima, I. Ed.; Wiley-VCH: New York, **2000**. c) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. d) *Methodologies in Asymmetric Catalysis*, S. V. Malhotra, Ed. Oxford University Press: New York, **2004**. e) "Asymmetric Catalysis Special Feature I and II" *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, *101* (números 15 y 16).
 7. Para una visión general: a) A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 40. Para aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica, véase: b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, H.-U. Blaser, E. Schmidt, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. c) H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385.
 8. W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
 9. R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
 10. K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

mediante interacción de tipo base de Lewis. Esta preasociación permite convertir un proceso intermolecular en intramolecular al acercar el reactivo al centro de reacción¹¹, lo que se traduce en una importante aceleración del proceso. Estas reacciones, además, suelen proporcionar elevados niveles de estereoselectividad ya que generalmente transcurren a través de estados de transición más ordenados, y frecuentemente proporcionan un curso estereoquímico diferente (muchas veces opuesto) al que cabría esperar considerando únicamente efectos estéricos. Ejemplos clásicos del empleo de este tipo de estrategia son la ciclopropanación de Simmons-Smith¹² de alcoholes alílicos (Esquema 1.1) y la hidrogenación de alcóxidos insaturados catalizada por el complejo de Wilkinson¹³ (Esquema 1.2).



Esquema 1.1



Esquema 1.2

Sin embargo, esta aproximación depende de la existencia de un grupo funcional adecuado en el sustrato de partida, lo que introduce serias limitaciones en cuanto a su aplicación general. Una alternativa para solventar esta limitación intrínseca consiste en la introducción temporal en el sustrato orgánico de un grupo director, específicamente diseñado para su precoordinaación con el correspondiente reactivo organometálico (estrategia **A**, Figura 1.1).

Una táctica algo diferente, aunque basada en un concepto similar, consiste en la utilización de un grupo auxiliar coordinante para proporcionar un punto adicional de anclaje a un ácido de Lewis (estrategia **B**, Figura 1.1). La coordinación temporal y

11. Para una revisión bibliográfica, véase: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.
12. a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323. b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
13. H. W. Thompson, E. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6232.

reversible de un catalizador metálico al sustrato bidentado proporciona complejos intermedios más rígidos, en los que en principio resultaría más fácil el proceso de inducción asimétrica. A continuación se proporciona una visión de conjunto sobre el uso de ambas estrategias en reacciones organometálicas.

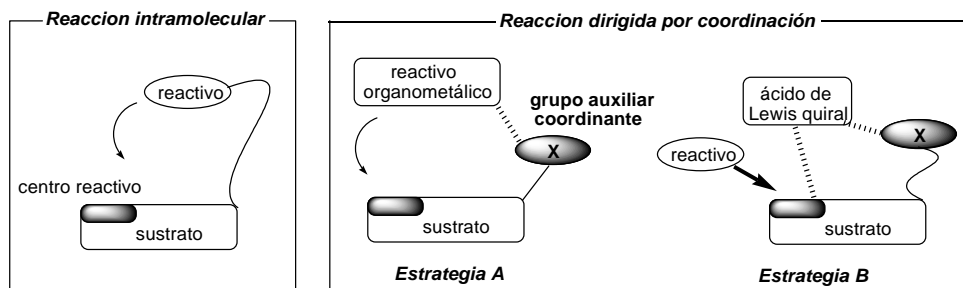
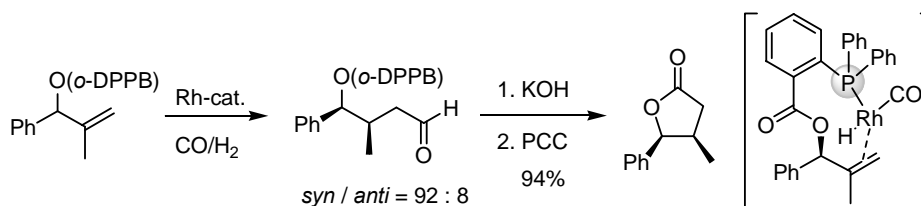


Figura 1.1

La estrategia **A** ha sido elegantemente utilizada por diversos grupos de investigación para controlar aspectos relacionados con la reactividad, regioselectividad y/o estereoselectividad en diversas reacciones mediadas por metales de transición. Por ejemplo, el grupo de Breit ha empleado el grupo *orto*-difenilfosfanilbenzoato (*o*-DPPB)¹⁴, basado en un grupo coordinante difenilfosfino, en la hidroformilación catalizada por Rh de alcoholes alílicos (Esquema 1.3) y en sustituciones alílicas catalizadas por cobre empleando reactivos de Grignard¹⁵.



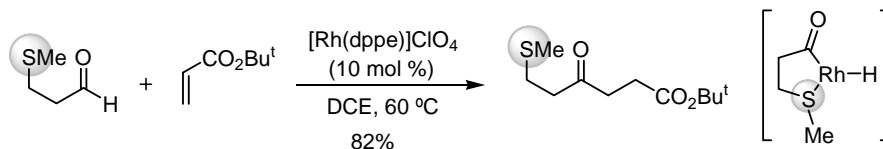
Esquema 1.3

La capacidad coordinante de una función tioéter ha resultado clave para el desarrollo de un método muy eficaz de hidroacilación intermolecular de alquenos funcionalizados empleando como agente acilante 3-(metiltio)propionaldehído (Esquema 1.4). La estabilización por coordinación Rh-S del intermedio acil-rodio

14. a) Para una revisión, véase: B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 264. Para ejemplos recientes: b) B. Breit, G. Heckmann, S. K. Zahn, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 425. c) B. Breit, P. Demel, A. Gebert, *Chem. Commun.* **2004**, 114. Véase también: d) B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519.

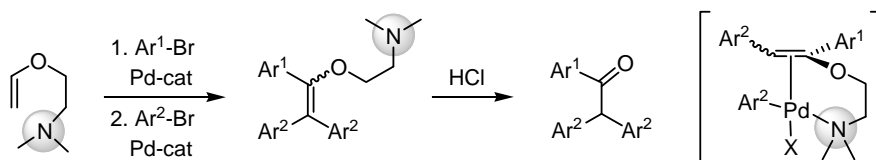
15. a) B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 429. b) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3790.

minimiza la reacción competitiva de descarbonilación, que es la principal limitación que posee la variante intermolecular de esta transformación. La eliminación final del grupo metilsulfenilo en el producto de reacción se lleva a cabo en dos etapas mediante metilación con triflato de metilo y posterior β -eliminación básica de la sal de sulfonio resultante.



Esquema 1.4

El empleo de un grupo dimetilamino ha permitido al grupo de Hallberg¹⁶ superar la conocida sensibilidad de la variante intermolecular de la reacción de Heck a impedimentos estéricos. Como se observa en el Esquema 1.5, estos autores han logrado con éxito la síntesis de sistemas altamente congestionados mediante multiarilación secuencial de éteres vinílicos. El papel del grupo amino coordinante resulta clave, no sólo para la aceleración del proceso (acercando el complejo de adición oxidante $Ar-Pd-X$ al doble enlace) sino también para controlar la regioselectividad del proceso.

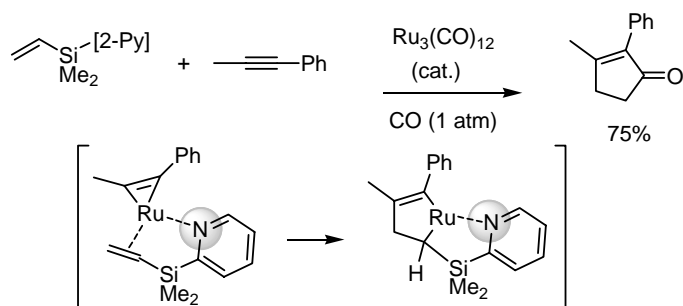


Esquema 1.5

Entre los grupos directores utilizados en reacciones catalizadas por metales de transición, los que mejores resultados han proporcionado han sido los de naturaleza nitrogenada, en particular aquéllos basados en nitrógenos con hibridación sp^2 como el *orto*-piridilo y sus derivados. Así, el grupo de Yoshida ha descrito profundamente la versatilidad química de 2-piridinil vinil silanos como sistemas excepcionalmente reactivos en una gran variedad de reacciones de acoplamiento cruzado¹⁷ y

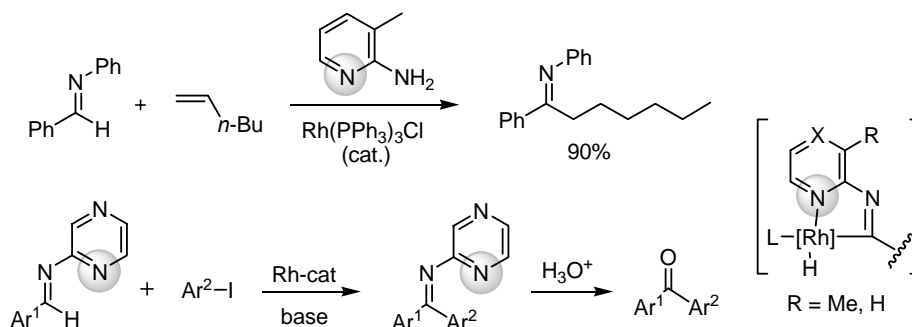
16. a) P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8217. b) K. S. A. Vallin, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4340. c) A. Svennebring, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3345. d) A. Stadler, H. von Schenck, K. S. A. Vallin, M. Larhed, A. Hallberg, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1773.
17. Para una revisión, véase: a) K. Itami, K. Mitsudo, T. Nokami, T. Kamei, T. Koike, J.-I. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 105. b) K. Itami, M. Mineno, T. Kamei, J.-I. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3635. c) K. Itami, Y. Ushioji, T. Nokami, Y. Ohashi, J.-I. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3695. d) T. Kamei, K. Itami, J.-I. Yoshida, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1824. e) K. Itami, Y. Ohashi, J.-I. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2778.

sustituciones alílicas catalizadas por paladio¹⁸. Una aplicación especialmente notable es el desarrollo de una variante intermolecular de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rutenio¹⁹ (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

Siguiendo una estrategia muy similar, los grupos de Jun²⁰ y Hartwig²¹ han empleado independientemente grupos derivados de 2-piridilo y 2-pirimidilo, respectivamente, para lograr la activación de enlaces C–H y C–C de *N*-(heteroaril) aldiminas o cetiminas en presencia de catalizadores de rodio (Esquema 1.7). El acoplamiento de estas iminas coordinantes con alquenos, alquinos o haloarenos proporciona cetonas y cetiminas diferentemente funcionalizadas.



Esquema 1.7

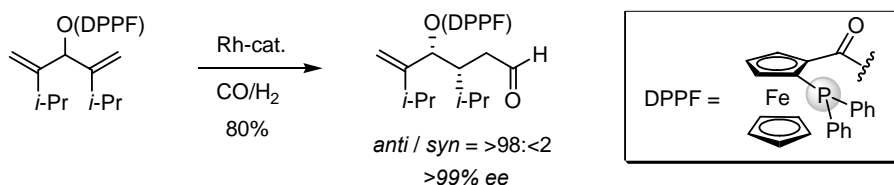
18. K. Itami, T. Koike, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6957.
19. a) K. Itami, K. Mitsudo, J.-I. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3481. b) K. Itami, K. Mitsudo, K. Fujita, Y. Ohashi, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11058.
20. Para revisiones bibliográficas, véase: a) C.-H. Jun, C.-W. Moon, D.-Y. Lee, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2422. b) C.-H. Jun, J. H. Lee, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 577C.-H. c) Jun, C.-W. Moon, D.-Y. Lee, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2423. d) C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 610. Para referencias recientes: e) Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185. f) E. A. Jo, C.-H. Jun, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2504. g) D.-W. Kim, S.-G. Lim, C.-H. Jun, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2937.
21. T. Ishiyama, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12043.

Es importante recalcar que en todos los casos comentados anteriormente, la presencia del grupo director coordinante es esencial para que la reacción tenga lugar, comprobándose en todos que no se produce reacción (o que ésta es ineficaz desde un punto de vista práctico) en sistemas análogos que carecen de la función coordinante²².

1.3.- GRUPOS AUXILIARES COORDINANTES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA

a) Auxiliares quirales coordinantes

La introducción de un elemento quiral en el grupo coordinante o, lo que es lo mismo, el empleo de auxiliares quirales coordinantes ha permitido extender esta estrategia a procesos de síntesis asimétrica. Por ejemplo, el grupo de Breit ha desarrollado una versión de su grupo *o*-DPPB con quiralidad planar: el grupo *o*-(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), que ha sido aplicado en reacciones de hidroformilación intermolecular²³ (Esquema 1.8) y de sustitución alílica catalizada por cobre de reactivos de Grignard²⁴.



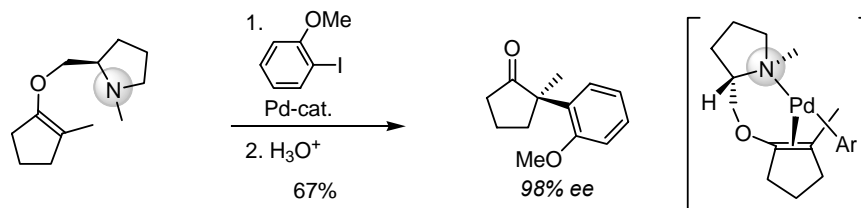
Siguiendo una estrategia similar, el empleo de una pirrolidina quiral ha permitido al grupo de Hallberg la generación de centros estereogénicos cuaternarios mediante reacción de Heck intermolecular de olefinas β -sustituidas²⁵ (Esquema 1.9).

22. Para otros ejemplos sobre el empleo de grupos 2-piridilo en reacciones catalizadas por metales de transición, véase: a) S. Ko, Y. Na, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 750. b) S. Ko, C. Lee, M.-G. Choi, Y. Na, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1607. c) S. Ko, H. Han, S. Chang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2687. d) Y. Na, S. Ko, L. K. Hwang, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4475. e) H. Han, I. Bae, E. J. Yoo, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4109. f) N. Chatani, H. Tatamidani, Y. Ie, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4849. g) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826. h) K. Yokota, H. Tatamidani, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4329. Véase también: i) H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2519.

23. B. Breit, D. Breuninger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10244.

24. B. Breit, D. Breuninger, *Synthesis* **2005**, 147.

25. P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3430.



Esquema 1.9

b) Sistemas bidentados proquirales en catálisis asimétrica

El empleo de sustratos bidentados en reacciones catalizadas por ácidos de Lewis quirales (estrategia **B**) también ha proporcionado muy buenos resultados en catálisis asimétrica. Las *N*-alquenoil oxazolidinas proquirales (Figura 1.2) han demostrado una enorme versatilidad, aplicándose extensamente en reacciones de adición conjugada y de cicloadición²⁶. Más recientemente han aparecido estrategias muy elegantes sobre el empleo de otros auxiliares coordinantes que se incorporan temporalmente en el sustrato y se eliminan con posterioridad a la transformación asimétrica. Así, el grupo de Palomo ha empleado α -hydroxicetonas α,β -insaturadas en reacciones de Diels-Alder²⁷, adiciones de Michael²⁸ y alquilaciones de Friedel-Crafts²⁹. Los grupos de Evans³⁰ y Bandini³¹ han descrito independientemente reacciones muy eficaces de alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos ricos en electrones a acilfosfonatos o acilimidazoles α,β -insaturados y a tioésteres α,β -insaturados derivados del 2-sulfanylbencoxazol, respectivamente. Las *N*-alquenoil imidas, como alternativa a las *N*-acrililoxazolidinonas, han sido introducidas por Sibi y col. y aplicadas con notable éxito en reacciones de cicloadición³².

-
26. Para una revisión: a) H. Yamamoto, *Lewis Acid Chemistry: A Practical Approach*, Oxford University Press: Oxford, **1999**. Para un ejemplo reciente: b) D. A. Evans, R. J. Thomson, F. Franco, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10816.
27. C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, A. González, E. Arceo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942.
28. C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gómez-Bengoa, J. M. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188.
29. C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. García, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.
30. a) D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780. b) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.
31. M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3753.
32. M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349.

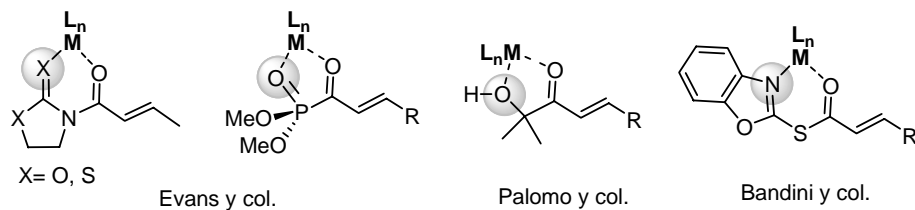


Figura 1.2

Por otra parte, el grupo de Kobayashi ha obtenido excelentes resultados con iminas que poseen un grupo *orto*-hidroxifenilo unido al nitrógeno en reacciones de Mannich, condensaciones aldólicas y en reacciones de oxa- y aza Diels-Alder catalíticas asimétricas³³ (Figura 1.3). Siguiendo una estrategia similar, el grupo de Hoveyda ha descrito reacciones de adición y cicloadiciones asimétricas muy eficaces de *N*-(*orto*-anisidil)iminas³⁴. Como alternativa a las iminas *orto* funcionalizadas, las *N*-acil hidrazonas también son excelentes sustratos bidentados³⁵.

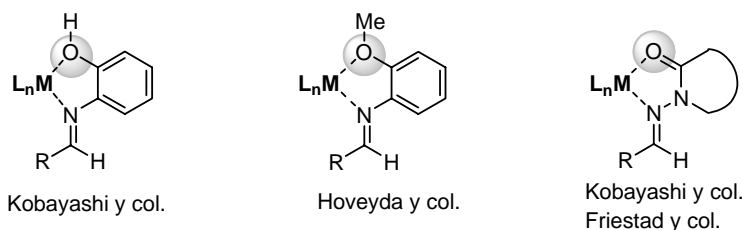
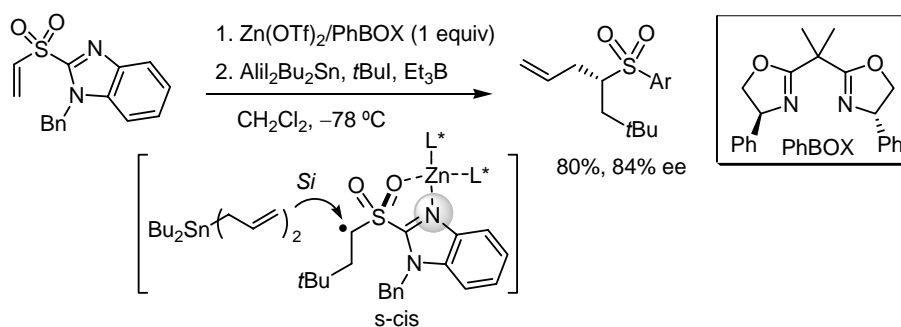


Figura 1.3

33. a) S. Kobayashi, M. Ueno, S. Saito, Y. Mizuki, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5476. b) Y. Ihori, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15528. c) K. Karuhashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11232.
34. a) N. S. Josephsohn, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018. b) N. S. Josephsohn, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734. c) L. C. Akullian, J. R. Porter, J. F. Traverse, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 417. d) N. S. Josephsohn, E. L. Carswell, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2711. e) E. L. Carswell, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7230.
35. a) G. K. Friestad, Y. Shen, E. L. Ruggles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5061. b) Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279. c) Y. Yamashita, Y. Mizuki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803.

1.4.- GRUPOS SULFONILO COORDINANTES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Teniendo en cuenta la extraordinaria versatilidad del grupo sulfonilo en síntesis orgánica, resulta sorprendente que su uso se haya visto limitado al caso de los grupos fenilsulfonilo o tosilo. De hecho, sólo recientemente han aparecido algunos ejemplos sobre la utilización de sulfonas heteroaromáticas como nuevos sustratos de interés en catálisis asimétrica. El grupo de Toru ha demostrado que el empleo de un grupo heteroarilsulfonilo adecuado es crítico en el desarrollo de reacciones radicalicas de vinil sulfonas catalizadas por ácidos de Lewis quirales. El Esquema 1.10 muestra la alilación asimétrica del radical α -sulfonílico de la (*N*-bencil)bencimidazolil vinil sulfona, generado en el medio de reacción por tratamiento con yoduro de *tert*-butilo y trietilborano como iniciador radicalico, con dialildibutilestaño en presencia de cantidades estequiométricas de $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{PhBOX}$. La coordinación bidentada del metal al nitrógeno del grupo heteroarilo y a uno de los dos oxígenos sulfonílicos se postula como el origen de la enantioselectividad (84% ee)³⁶. Los peores resultados obtenidos por otros grupos heteroarilos como el 2-bencimidazolilo o el 2-piridilo se han atribuido a su menor volumen estérico.



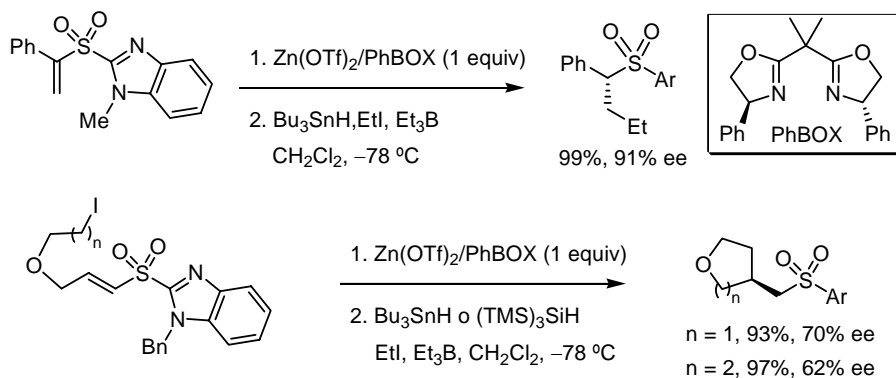
Esquema 1.10

Esta estrategia se ha extendido posteriormente a reacciones asimétricas de transferencia de hidrógeno a radicales α -sulfonílicos generados mediante adición de radicales alquilo a derivados de bencimidazolil sulfonas α,β -insaturadas, tanto en su variante intermolecular³⁷ como intramolecular³⁸ (Esquema 1.11). En ambos casos se obtienen enantioselectividades de moderadas a buenas, siendo necesaria una cantidad estequiométrica de $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{Ph-BOX}$ como ácido de Lewis quiral.

36. Y. Watanabe, N. Mase, R. Furue, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2981.

37. H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Watanabe, T. Toru, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3043.

38. H. Sugimoto, M. Kobayashi, S. Nakamura, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4213.



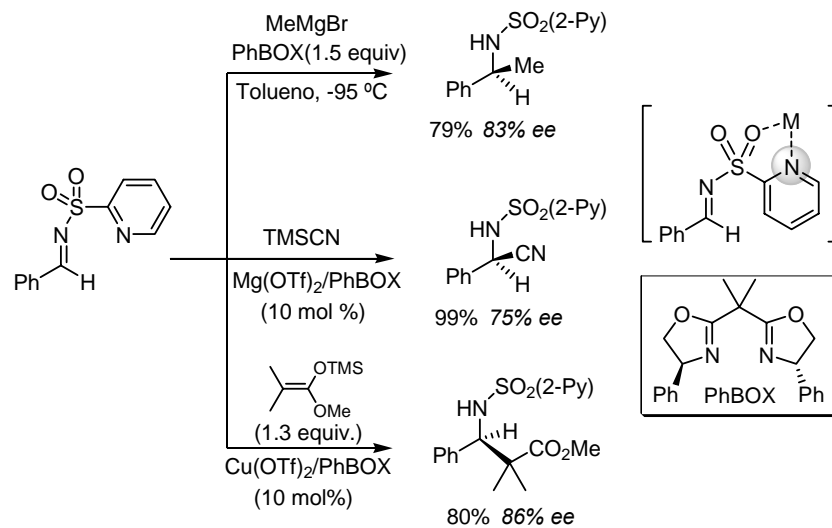
Esquema 1.11

Más recientemente, y con posterioridad al inicio de esta tesis doctoral, el mismo grupo de Toru ha comenzado a explorar la reactividad de *N*-(heteroaril)sulfonyl iminas en procesos catalizados por ácidos de Lewis quirales. Así, en 2005 desarrolló un protocolo para la adición de reactivos de Grignard a *N*-(2-piridil)sulfonyl iminas en presencia de cantidades estequiométricas de una bisoxazolina quiral³⁹ (Esquema 1.12). Se obtienen enantioselectividades moderadamente buenas (76-87% ee) en la adición de MeMgBr a distintas iminas aromáticas, pero la inducción asimétrica cae drásticamente con otros nucleófilos como EtMgBr (50% ee) o *i*- BuMgBr (6% ee). En esta reacción se asume que la imina se comporta como un sustrato bidentado, coordinándose al complejo quiral de Mg^{II} a través del nitrógeno piridínico y uno de los oxígenos sulfonylicos enantiotópicos. Inducciones asimétricas similares (72-84% ee) se han descrito también en la reacción de tipo Strecker⁴⁰ de varias 2-piridilsulfonyl iminas aromáticas con TMSCN , en este caso empleando cantidad subestoequiométrica de catalizador (10 mol%, Esquema 1.12). Por último, la combinación de sales de cobre(II) y la bisoxazolina PhBOX (10 mol%) ha permitido obtener buenos rendimientos (40-89%) y enantioselectividades comprendidas entre el 67-86% ee en la reacción de tipo Mannich catalítica asimétrica entre *N*-(2-piridil)sulfonyl aldiminas aromáticas y acetales de cetena⁴¹ (Esquema 1.12).

39. H. Sugimoto, S. Nakamura, M. Hattori, S. Ozeki, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8941.

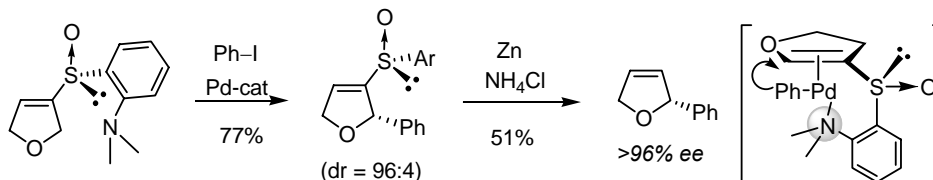
40. S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7599.

41. S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5565.

**Esquema 1.12**

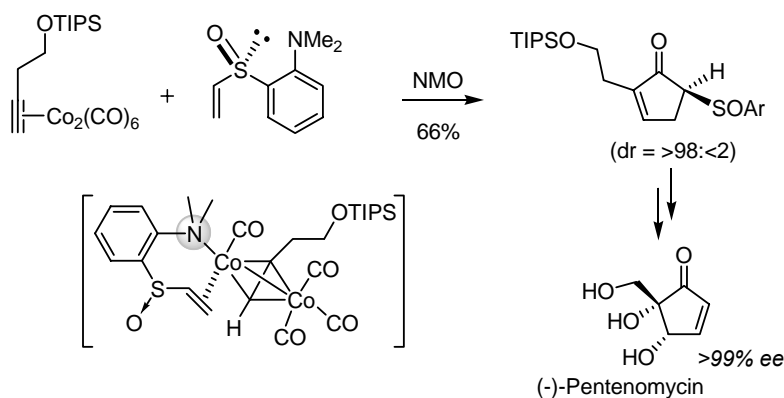
1.5.- ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR

En el área de nuevas variantes asimétricas de reacciones organometálicas asistidas por sustratos coordinantes nuestro grupo investigador también ha realizado contribuciones significativas en los últimos años. Inicialmente los esfuerzos estuvieron dirigidos al empleo de auxiliares quirales coordinantes. Por ejemplo, la utilización del grupo *o*-dimetilaminofenil sulfonilo ha resultado clave en la reacción de Heck asimétrica de vinil sulfóxidos⁴² (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Posteriormente nos permitió desarrollar el primer procedimiento de reacción intermolecular de Pauson-Khand asimétrica con alquenos no tensionados⁴³ (Esquema 1.14).



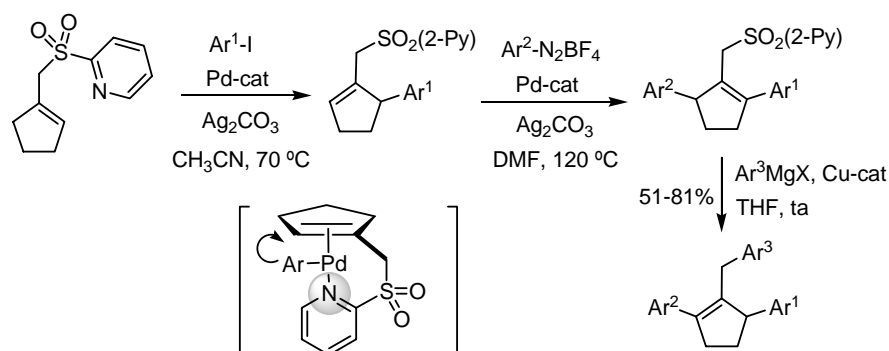
Esquema 1.14

En fechas más recientes nuestro grupo ha comenzado a explorar el potencial de la unidad heteroarilsulfonilo (especialmente *o*-piridilsulfonilo) como grupo coordinante

42. a) N. D. Bueno, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7129. b) N. D. Buezo, J. C. de la Rosa, J. Priego, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890.

43. a) M. R. Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992. b) M. R. Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5443. Para una revisión reciente, véase: c) M. R. Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Synlett* **2005**, 26.

potencialmente bidentado, habiendo encontrado que la reactividad que confiere a distintos sustratos es drásticamente superior a la observada con el habitual grupo *p*-tolilsulfonilo. Un ejemplo relevante de reacción controlada por la unidad 2-piridinilsulfonilo es la multiarilación de sulfonas alílicas mediante secuencias de reacción de Heck/sustitución alílica catalizada por cobre^{44,45}. Como se muestra en el Esquema 1.15, dichos sistemas constituyen una excelente plataforma para la construcción regiocontrolada de moléculas poliariladas con un elevado grado de complejidad estructural y estéricamente congestionadas. La quelación del metal con el nitrógeno piridínico parece jugar un papel crítico, como lo demuestra el hecho de que los correspondientes fenilsulfonil- o tosil-derivados son escasamente reactivos o inertes, incluso bajo condiciones más severas de reacción.



Esquema 1.15

Por otra parte, la combinación del grupo (2-piridil)sulfonilo con un catalizador organometálico quiral ha permitido a nuestro grupo el desarrollo de procesos novedosos de catálisis asimétrica de vinil sulfonas.

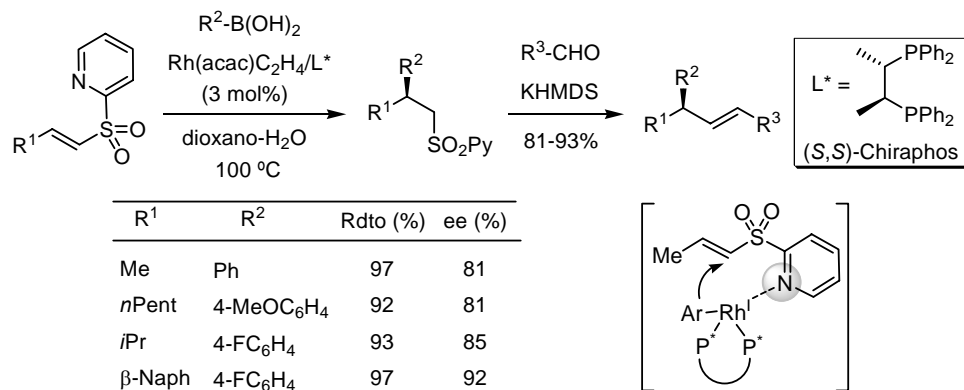
Por ejemplo, recientemente hemos descrito el primer procedimiento catalítico para la adición conjugada enantioselectiva de nucleófilos carbonados a sulfonas α,β -insaturadas⁴⁶. Un barrido exhaustivo de diferentes grupos heteroaromáticos, así como de ligandos quirales permitió identificar el grupo (2-piridil)sulfonilo como

44. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1.

45. Para la arilación de Heck de 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil sulfonas α,β -insaturadas, véase: a) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. b) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511. c) I. Alonso, M. Alcamí, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4576. Para la apertura *anti* de *N*-(2-piridil)sulfonil azabenzonorbornadienos con cupratos, véase: d) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 219. e) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Synthesis* **2006**, 1205.

46. a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. b) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924.

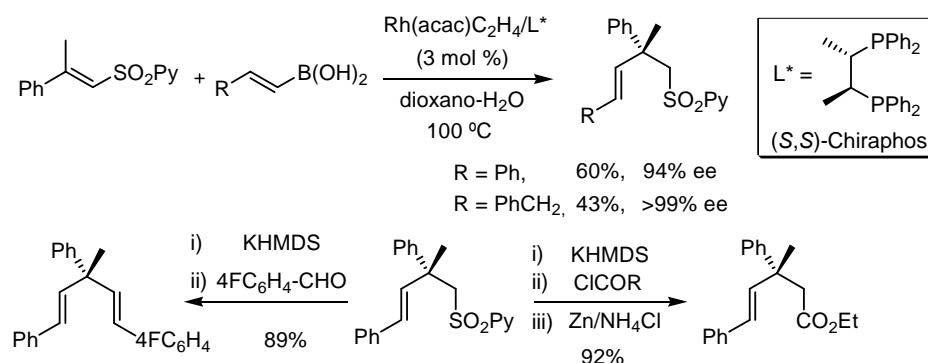
auxiliar coordinante más adecuado y el (S,S)-Chiraphos como ligando quiral óptimo en la adición conjugada de ácidos borónicos a vinil sulfonas catalizada por rodio (3 mol%). Los productos de adición se obtienen con excelentes rendimientos y con excesos enantioméricos dentro del intervalo 76-92% ee (Esquema 1.16). El método es aplicable a sustratos tanto de configuración *E* como *Z*, y admite una amplia variedad de sustituyentes en la posición β de la sulfona, así como en el ácido borónico. El grupo 2-piridilsulfonilo también facilita su posterior eliminación mediante una reacción de olefinación de tipo Julia-Kocienski, por lo que este procedimiento abre una nueva vía de acceso a alquenos sustituidos en la posición alílica ópticamente activos.



Esquema 1.16

En un estudio posterior esta metodología se ha extendido a la construcción de centros estereogénicos cuaternarios mediante adición enantioselectiva de ácidos alquénil borónicos a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas⁴⁷. La reacción transcurre con enantioselectividades comprendidas en todos los casos entre 88% ee y >99% ee. Aprovechando la versatilidad química del grupo sulfonilo, los aductos resultantes se pueden transformar fácilmente en alquenos, cetonas o ésteres con centros cuaternarios en su estructura (Esquema 1.17).

47. P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.



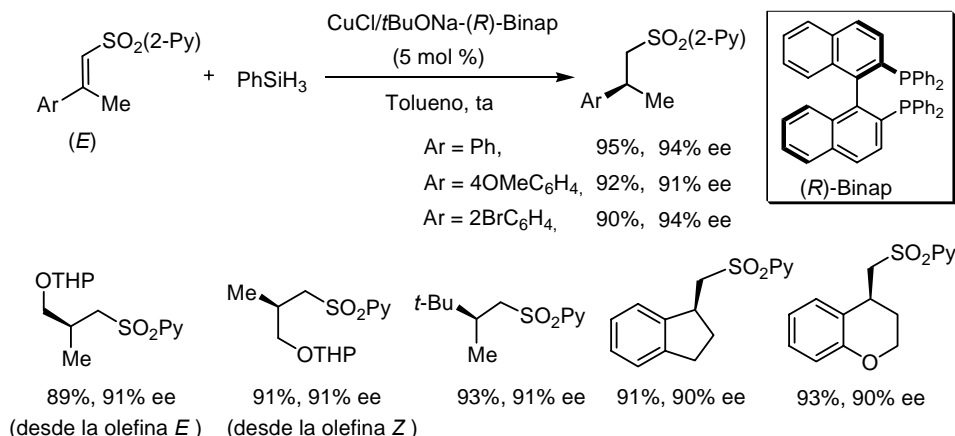
Esquema 1.17

Otra importante reacción que actualmente rivaliza con la adición conjugada catalítica asimétrica es la reducción conjugada asimétrica catalizada por cobre de sistemas aceptores de Michael β,β -disustituídos⁴⁸. El primer precedente de esta reacción fue la reducción enantioselectiva de ésteres α,β -insaturados descrita por Buchwald en 1999⁴⁹. Muy recientemente nuestro grupo investigador ha sido pionero en incorporar las vinil sulfonas al arsenal de sistemas α,β -insaturados (ésteres, cetonas, enamidas, nitrilos y nitroderivados) que pueden experimentar esta reacción⁵⁰. Nuevamente el empleo del grupo (2-piridil)sulfonilo ha permitido superar el menor carácter aceptor de Michael de las vinil sulfonas en comparación con los compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema 1.18). En presencia de $\text{CuCl}/t\text{BuONa}/\text{Binap}$ como sistema catalítico (5 mol%) y PhSiH_3 como fuente de hidruro, es posible efectuar la reducción de una amplia variedad de sulfonas β -alquil- β -aril-sustituídas y β,β -dialquil-sustituídas con excelentes rendimientos químicos y excesos enantioméricos (ambos valores típicamente por encima del 90%). Esta metodología representa una alternativa muy eficaz a la comentada anteriormente, basada en la adición conjugada catalizada por rodio de ácidos borónicos a 2-piridilsulfonas α,β -insaturadas β -sustituídas.

48. Para una revisión reciente: S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 498.

49. D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9473.

50. T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.

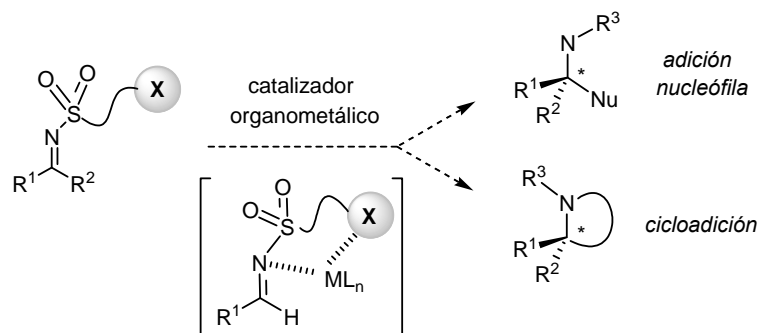


Esquema 1.18

1.6.- PLANTEAMIENTO INICAL DE ESTA TESIS DOCTORAL

Partiendo de los resultados obtenidos en los últimos años sobre la fascinante reactividad del grupo 2-piridilsulfonilo en reacciones catalizadas por cobre y paladio de alil y vinil sulfonas, tendría un enorme interés extender esta estrategia a otro tipo de sustratos igualmente versátiles: las *N*-sulfonil iminas. Las iminas pobres en electrones son sustratos muy reactivos en adiciones nucleófilas y cicloadiciones, por lo que constituyen intermedios enormemente valiosos para la construcción de una gran variedad de moléculas nitrogenadas. A diferencia de las *N*-acil iminas, que debido a su inestabilidad deben prepararse *in situ*, los derivados sulfonilados son compuestos razonablemente estables que pueden ser aislados y almacenados.

Concretamente, en esta Tesis Doctoral nos planteamos el desarrollo de reacciones novedosas de adición y cicloadición a *N*-sulfonil iminas controladas por grupos *N*-heteroarilsulfonilo metal-coordinantes, poniendo especial énfasis en procesos de catálisis asimétrica de alto valor sintético y con escasos o nulos precedentes. El Esquema 1.19 refleja nuestra hipótesis de trabajo: *la presencia del grupo auxiliar coordinante en la imina pretende conjugar el elevado carácter electrón-atrayente del grupo sulfonilo con la posible preasociación de éste a un reactivo organometálico o a un ácido de Lewis, lo que debe conferir al sustrato una reactividad y/o selectividad drásticamente superior a la observada con los habituales grupos fenilsulfonilo o tosilo, haciendo posible reacciones que en ausencia de dichos grupos no tienen lugar.*



Esquema 1.19

Entre los ejemplos de reacciones no resueltas de adición y cicloadición a iminas mediadas por metales, nos proponemos abordar las siguientes:

- a) La *adición directa* de reactivos organocínquicos altamente funcionalizados a *N*-sulfonyl iminas y la *adición conjugada* de reactivos organocínquicos a iminas α,β -insaturadas.
- b) La *adición de tipo Friedel-Crafts* de compuestos aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones a *N*-sulfonyl iminas.
- c) La *reacción de Diels-Alder* de demanda inversa entre 1-azadienos (*N*-sulfonyl iminas α,β -insaturadas) y olefinas ricas en electrones catalizada por ácidos de Lewis quirales.

CAPÍTULO 2

Adición de Reactivos Organocénquicos a *N*-Sulfonil Iminas

2.1.- INTRODUCCIÓN: ADICIÓN DE REACTIVOS ORGANOMETÁLICOS A IMINAS

La adición directa de reactivos organometálicos a iminas constituye una de las rutas más convergentes para la síntesis de aminas primarias y secundarias.⁵¹ No es de extrañar, por tanto, que se encuentren descritos en la bibliografía un buen número de ejemplos de adición de reactivos organometálicos tan variados como organolíticos⁵², reactivos de Grignard⁵³, alquenilzirconios⁵⁴, así como reactivos de arilestananos⁵⁵, ariltitanios⁵⁶ y arilborónicos⁵⁷. Por otra parte, en algunos de estos casos se han desarrollado procesos catalíticos altamente enantioselectivos⁵⁸. Sin embargo, a pesar del espectacular avance conseguido en este campo, aún existen importantes limitaciones, sobre todo en lo que se refiere al alcance estructural y compatibilidad funcional tanto en la imina como en el reactivo organometálico.

Típicamente, compuestos organometálicos altamente reactivos como organolíticos y reactivos de Grignard han sido los más utilizados en la alquilación de iminas debido a que la adición tiene lugar en condiciones más suaves. Sin embargo, esta reactividad presenta como principales inconvenientes la formación de subproductos de reducción y la dificultad para conciliar reactividad y quimioselectividad en el caso de adición a iminas portadoras de grupos funcionales sensibles o en la utilización de reactivos organometálicos funcionalizados.

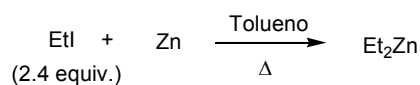
-
51. Revisiones generales sobre adición a iminas: a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. b) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. Para una revisión de N-fosfinoil iminas: S. M. Weinreb, R. K. Orr, *Synthesis* **2005**, 1205. Para una revisión de N-acil iminas: M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, 159.
 52. Ejemplos recientes: a) S. E. Denmark, C. M. Stiff, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5875. b) S. Arrasate, E. Lete, N. Sotomayor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2077. c) C. Cimarelli, G. Palmieri, E. Volpini, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1200. d) A. A. Boezio, G. Solberghe, C. Lauzon, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3241.
 53. Ejemplos recientes: a) S. V. Kolotuchin, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3018. b) V. Gandon, P. Bertus, J. Szymoniak, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3677. c) S. Saito, K. Hatanaka, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 1859. d) B. Z. Lu, C. Senanayake, N. Li, Z. Han, R. P. Bakale, S. A. Wald, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2599. e) H. Sugimoto, S. Nakamura, M. Hattori, S. Ozeki, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8941. f) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 497. g) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9998.
 54. a) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5122. b) T. Takahashi, Y. Liu, C. Xi, S. Huo, *Chem. Commun.* **2001**, 31. c) A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 923.
 55. a) T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 976. b) T. Hayashi, M. Ishigedani, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2585.
 56. T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6125.
 57. a) M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8128. b) N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13584. c) R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2789.
 58. Revisiones sobre adiciones catalíticas enantioselectivas a iminas: a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069. b) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Synth.* **2005**, 1315. c) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2541.

El empleo de organometálicos menos reactivos derivados de boro, estaño, titanio, o silicio se ha limitado fundamentalmente a reacciones de arilación⁵⁴⁻⁵⁶ y de adición de especies organometálicas alílicas o bencílicas, que presentan una reactividad superior a la de los correspondientes organometálicos alquílicos⁵⁹. En este contexto, la nucleofilia intermedia de los reactivos organocínicos podría proporcionar una solución ideal al problema de compaginar reactividad y tolerancia funcional en la alquilación de iminas, además de permitir el desarrollo de procesos altamente enantioselectivos en presencia de ligandos quirales. Sin embargo, en la mayoría de precedentes descritos en la literatura tan sólo se han utilizado especies de dialquilzinc (R_2Zn) comerciales (esencialmente Et_2Zn y Me_2Zn), mientras que los reactivos como haluros de alquilzinc ($RZnX$) apenas han sido explorados como nucleófilos en esta reacción. Antes de proceder a la enumeración de esos precedentes (véase apartado 2.2), se resumen a continuación algunos aspectos relevantes sobre la síntesis y reactividad de compuestos organocínicos.

▪ Aspectos generales sobre la síntesis y reactividad de los compuestos organocínicos

Los reactivos organocínicos pueden dividirse en dos tipos diferentes: los dialquilzinc (R_2Zn) y los haluros de alquilzinc ($RZnX$) siendo más nucleófilos y reactivos los primeros.

Los reactivos de dialquilzinc (R_2Zn) fueron descubiertos en 1849 por Frankland⁶⁰, en la Universidad de Marburg, quien, intentando preparar el “radical etilo”, observó la formación de Et_2Zn al calentar yoduro de etilo con zinc metal (Esquema 2.1).



Esquema 2.1

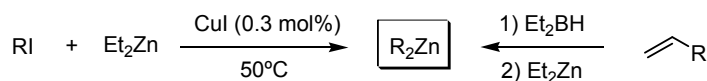
Hoy en día el método más general para la síntesis de reactivos dialquilzinc consiste en el intercambio yodo-zinc entre yoduros de alquilo y Et_2Zn , reacción que transcurre limpiamente en presencia de una sal de cobre(I) como catalizador⁶¹. Alternativamente, se pueden obtener reactivos de dialquilzinc mediante la

59. Revisión reciente: S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763.

60. a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 213. b) E. Frankland, *J. Chem. Soc.* **1850**, 2, 263.

61. M. J. Rozema, S. Achythorao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1956.

hidroboración de una olefina con Et_2BH seguido del intercambio boro-zinc en presencia de Et_2Zn ⁶² (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

El carácter altamente pirofórico del Et_2Zn y el Et_2BH hace que durante todo el proceso de síntesis y aislamiento del reactivo organocínquico sea necesario mantener la reacción bajo estricta atmósfera inerte, ya que la presencia de aire, incluso en cantidades muy pequeñas, puede dar lugar a explosiones. Este hecho, unido a la ya de por sí elevada inestabilidad de los reactivos de dialquilzinc, es la causa de que el empleo de estos reactivos en síntesis se encuentre fundamentalmente restringido a los compuestos comerciales Me_2Zn , Et_2Zn y $(n\text{-Bu})_2\text{Zn}$, siendo muy escasos los ejemplos descritos de aplicaciones de otros dialquilzinc más funcionalizados⁶³.

La menor reactividad de los haluros de alquilzinc (RZnX) y su fácil preparación supone una ventaja potencial para la síntesis de compuestos organocínicos funcionalizados. El primer haluro de alquilzinc funcionalizado fue preparado por Hunsdiecker⁶⁴ en 1936 mediante la reacción directa de zinc metálico con yodoésteres alquílicos. La inserción de zinc metal sobre haluros alquílicos (siendo los yoduros los más reactivos) continúa siendo el método más útil para la preparación de haluros organocínicos funcionalizados. Inicialmente, la reacción con yoduros alquílicos primarios requería de exceso de zinc polvo (previamente tratado con cantidades catalíticas de 1,2-dibromoetano y TMSCl) y calentar en THF a 40°C . En orden creciente de reactividad, los yoduros alquílicos secundarios reaccionan a temperatura ambiente y los bromuros bencílicos y alílicos a 0°C . La inserción sobre enlaces C-X menos activados requiere en estas condiciones formas más activas de zinc, como el zinc Rieke⁶⁵, o temperaturas elevadas.

Una nueva y simple modificación⁶⁶, consistente en el empleo de yodo para activar la superficie del metal y dimetilacetamida (DMA) como disolvente, permite utilizar cualquier forma de zinc metálico (polvo, granulado o virutas) y es compatible con una gran variedad de grupos funcionales y haluros de alquilo (Esquema 2.3). No obstante,

62. a) F. Langer, J. R. Waas, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5261. b) F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410.

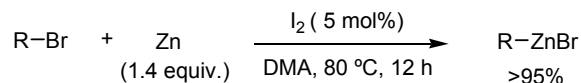
63. Para una revisión véase: P. Knochel, J. J. Almerna Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275.

64. H. Hunsdiecker, H. Erbach, E. Vogt, German Patent 722467, 1942; *Chem. Abstr.* **1943**, 37, 5080.

65. a) R. D. Rieke, *Science* **1989**, 246, 1260. b) L. Zhu, R. M. Wehmemer, R. D. Rieke *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445.

66. Para métodos referibles de preparación de RZnBr , véase: S. Hou, *Org. Lett.* **2003**, 5, 423.

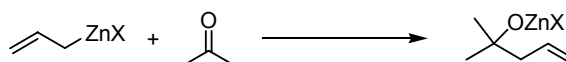
la reacción con cloruros de alquilo, mucho menos reactivos, necesita la presencia de cantidades estequiométricas de aniones bromuro.



Esquema 2.3

En los primeros años tras su descubrimiento, los reactivos de dialquilzinc se sometieron a un estudio sistemático de su reactividad con electrófilos clásicos de la química orgánica como cloruros de ácido⁶⁷, aldehídos⁶⁸, cetonas⁶⁹ y ésteres⁷⁰. Sin embargo, debido a su escaso carácter nucleófilo, a principios del siglo XX, estos reactivos organometálicos cedieron su protagonismo a los reactivos de Grignard y organolíticos, mucho más reactivos. Durante más de medio siglo las aplicaciones de los reactivos organocínquicos quedaron limitadas a reacciones muy específicas, sobre todo ciclopropanaciones y reacciones aldólicas.

La baja reactividad de los organocínquicos es debida al fuerte carácter covalente del enlace carbono-zinc (similar a la del enlace carbono-estaño)⁷¹, en comparación con la alta polaridad de los enlaces C-Mg o C-Li. Además, estos reactivos son ácidos de Lewis pobres, no siendo capaces por sí solos de activar grupos carbonilo en reacciones de adición nucleófila, en clara diferencia con los reactivos de Grignard y organolíticos. De hecho, las reacciones no catalizadas de adición de organocínquicos a electrófilos carbonados son raras y se encuentran restringidas casi exclusivamente al caso de las especies organometálicas más reactivas con estructura alílica o bencílica (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

Sin embargo, la baja nucleofilia de los reactivos organocínquicos les confiere propiedades únicas que han hecho que en las dos últimas décadas se hayan convertido en uno de los reactivos organometálicos más populares en química

67. A. Freund, *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, 118, 1.

68. R. Rieth, F. Beilstein, *Liebigs Ann. Chem.* **1863**, 126, 248.

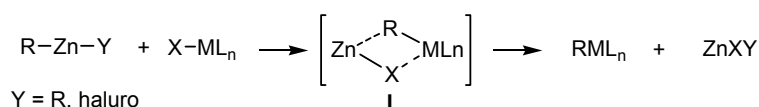
69. D. Pawlow, *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, 188, 130.

70. G. Warner, A. Saytzeff, *Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 175, 361.

71. E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1980; Vol. 1.

orgánica⁷². A ello ha contribuido sin duda su baja toxicidad y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales.

Además de proporcionar una quimioselectividad mucho más amplia que los organolíticos o los reactivos de Grignard, la reactividad de los compuestos organocínicos puede modularse fácilmente mediante transmetalación con otras especies metálicas debido a la presencia en el átomo de zinc de orbitales “p” vacíos con la energía adecuada para facilitar estados de transición de cuatro miembros del tipo I (Esquema 2.5). Esta transmetalación con diferentes complejos metálicos se produce fácilmente siempre que el proceso sea termodinámicamente favorable, es decir, conduzca a un enlace carbono-metal de mayor carácter covalente. En general, los reactivos organocínicos se han empleado en reacciones de adición con catalizadores de metales de transición como Pd⁰, Pd^{II}, Ni⁰, Ni^{II}, Ti^{IV} o Cu^I, aunque también se han utilizado Co^{II}, Mn^{II} y Fe^{III}.



Esquema 2.5

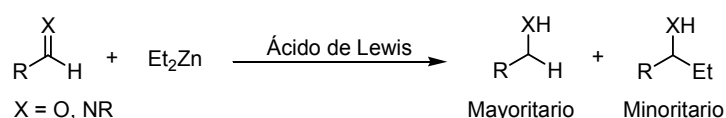
A continuación se resumen los precedentes bibliográficos sobre la adición de reactivos organocínicos a iminas.

72. a) P. Knochel, *Transition Metals for Organic Synthesis* Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany 1998 p. 467. b) P. Knochel, *Metal-catalyzed cross-coupling reaction* Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany 1998 p. 387. c) E. Ender, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.

2.2.- ANTECEDENTES SOBRE LA ADICIÓN DE COMPUESTOS ORGANOCÍNQUICOS A IMINAS

2.2.1 Adición de R_2Zn a iminas

Como se ha comentado anteriormente, los reactivos R_2Zn , por sí solos, no dan la adición a compuestos carbonílicos o iminas. Únicamente reaccionan muy lentamente con aldehídos en presencia de disolventes coordinantes⁷³. Más aún, cuando el compuesto organocínquico posee hidrógenos en posición β suele producirse la reacción competitiva de reducción del aldehído como resultado de la formación de un hidruro de zinc tras β -eliminación. Esta reacción competitiva de reducción es el proceso mayoritario en el caso de adición a cetonas e iminas (Esquema 2.6)



Esquema 2.6

La activación del reactivo organocínquico o del sustrato electrófilo (o ambos simultáneamente) mediante el empleo de sales de metales de transición, ácidos de Lewis o bases de Lewis ha permitido el desarrollo de una plétora de metodologías altamente enantioselectivas para la adición de reactivos dialquilzinc (Et_2Zn y Me_2Zn) a aldehídos⁷⁴, la mayoría basadas en la utilización de un catalizador quiral de tipo aminoalcohol, o del uso combinado de un diol o disulfonamida con $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.

Sin embargo, la menor electrofilia del carbono imínico hace que sean mucho menos numerosos los ejemplos de adición de especies R_2Zn a iminas. De hecho, los sistemas catalíticos altamente eficaces en la adición a aldehídos no catalizan la adición de R_2Zn a iminas protegidas como *N*-silil, *N*-fenil o *N*-bencil. Esta limitación ha logrado superarse mediante el uso de iminas con grupos fuertemente atractores de electrones en el nitrógeno imínico, como *N*-acil, *N*-fosfonil y *N*-tosil iminas, o bien con iminas portadoras de un grupo coordinante.

■ Adición 1,2 a iminas catalizada por bases de Lewis

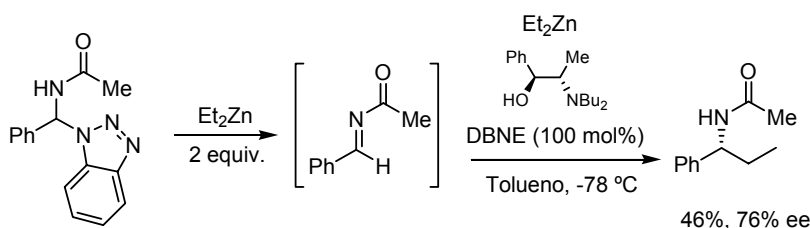
El primer ejemplo relativo al empleo de bases de Lewis quirales en la adición de dialquilzinc a iminas activadas fue descrito por Katrizky en 1992⁷⁵. Dicho trabajo describe la adición enantioselectiva de Et_2Zn a una *N*-acil imina enmascarada en

73. Ver por ejemplo: C. K. Reddy, A. Devasagayeraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4495.

74. Revisiones bibliográficas: a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757. b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. c) D. J. Ramón, M. Yus. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 284.

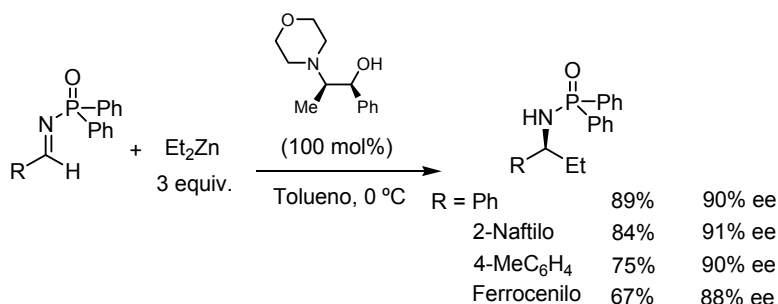
75. A. R. Katrizky, P. A. Harris, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 437.

forma de *N*-(aminobencil)benzotriazol. La reacción requiere la presencia de una cantidad estequiométrica de *N,N*-dibutilnorefedrina (DBNE), obteniéndose la etil fenil propionamida con rendimientos y enantioselectividades moderados (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

Casi simultáneamente, el grupo de Soai⁷⁶ describió la adición de Et_2Zn a distintas aril y ferrocenil *N*-fosfinoil iminas utilizando otro amino-alcohol quiral derivado de la norefedrina. En presencia de cantidades estequiométricas de este inductor quiral se obtuvieron las correspondientes (*S*)-fosfinamidas alquiladas con excelentes rendimientos (67-89%) y enantioselectividades (88-91% ee). Aunque el empleo de cantidades subestequiométricas (0.5 equivalentes) del amino-alcohol quiral no afectó en demasía a la enantioselectividad del proceso (85-87% ee), los rendimientos disminuyeron sensiblemente (57-69%). Finalmente, resultados similares se obtuvieron utilizando Me_2Zn o $(n\text{-Bu})_2\text{Zn}$ (85-87% ee, Esquema 2.8).



Esquema 2.8

Con posterioridad a estos primeros precedentes se han descrito diversos métodos basados en el empleo de amino-alcoholes quirales en la adición de Et_2Zn a *N*-difenilfosfinoilaril iminas. Con este tipo de ligandos se han conseguido enantioselectividades muy elevadas, en general superiores al 90% ee, siendo especialmente efectivo el ligando **VII** (96-98% ee, Figura 2.1).

76. a) K. Soai, T. Hatanaka, T. Miyazawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097. b) T. Hayase, Y. Inoue, T. Shibata, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2509.

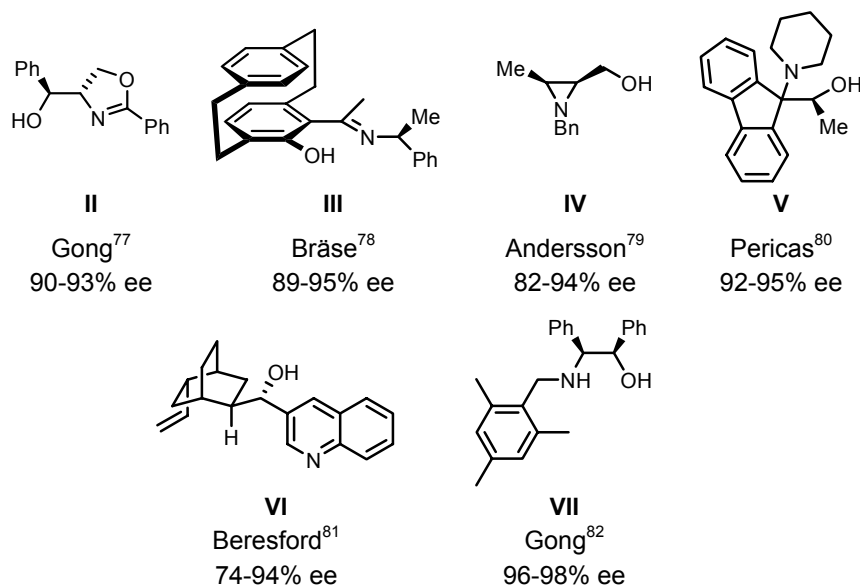


Figura 2.1

El grupo de Soai también ha obtenido resultados interesantes empleando aminoalcoholes soportados en polímeros de poliestireno⁸³ (VIII) o en copolímeros de *N*-alquil-*N*-vinilbencilnorefedrina con estireno y divinilbenceno⁸⁴ (IX), que permiten la fácil recuperación y reutilización del inductor quiral (Figura 2.2). No obstante, la inmovilización de estos catalizadores se traduce generalmente en una importante disminución de la reactividad y enantioselectividad (64-88% ee).

77. X.-M. Zhang, H.-L. Zhang, W.-Q. Lin, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, K.-B. Yu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322.
78. a) H. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692. b) S. Dahmen, S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940.
79. P. G. Andersson, D. Guijarro, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364.
80. C. Jimeno, K. S. Reddy, L. Sola, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157.
81. K. J. M. Beresford, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6041.
82. a) H.-L. Zhang, X.-M. Zhang, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, X. Cui, Y.-Z. Jiang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1399. b) H.-L. Zhang, F. Jiang, X.-M. Zhang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1481.
83. K. Soai, T. Suzuki, T. Shono, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1097.
84. T. Suzuki, N. Narisada, T. Shibata, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2519.

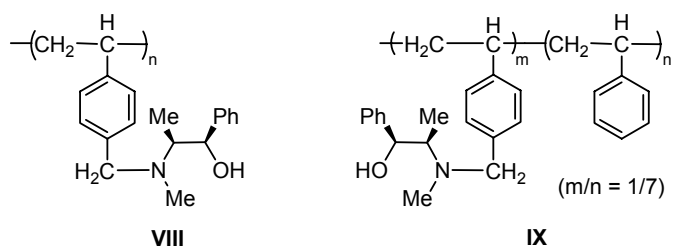
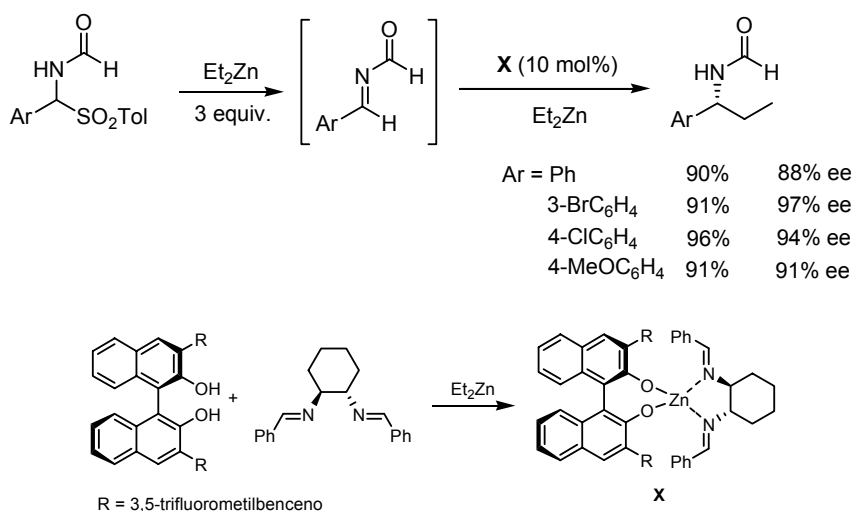


Figura 2.2

A pesar de los elevados niveles de inducción asimétrica obtenidos utilizando como estrategia la activación del reactivo R_2Zn con bases de Lewis quirales, el principal factor limitante es la necesidad de emplear un amino-alcohol quiral, generalmente en cantidades estequiométricas, para obtener buenas reactividades y enantioselectividades. En el año 2005 el grupo investigador de Gong⁸⁵ desarrolló un sistema catalítico muy eficaz consistente en el uso combinado de cantidades catalíticas (10 mol%) de un binaftol y una diimina quirales. En presencia de Et_2Zn ambas especies generan un complejo de zinc (**X**) que ha sido propuesto como la especie catalítica activa. La reacción se ha aplicado esencialmente a la adición de Et_2Zn , proporcionando excelentes rendimientos (84-96%) y enantioselectividades (88-97% ee) (Esquema 2.9).



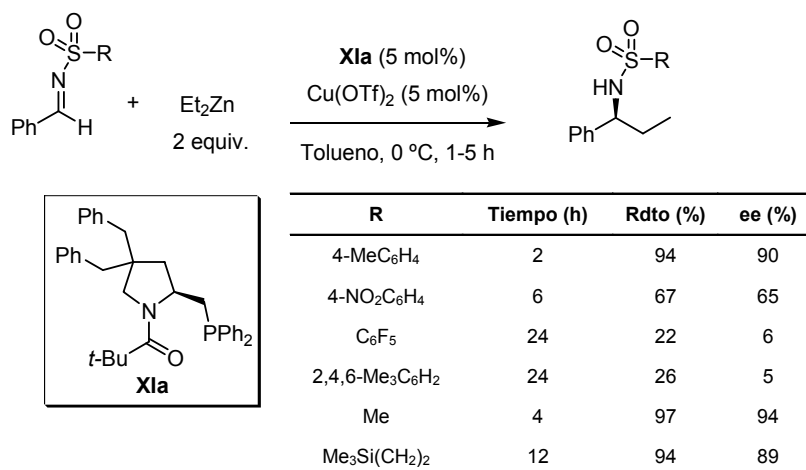
Esquema 2.9

85. a) H.-L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Synlett* **2005**, 615. b) H. Liu, H.-L. Zhang, S.-J. Wang, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2901.

▪ Adición 1,2 a iminas catalizadas por ácidos de Lewis

El grupo de Tomioka describió en el año 2000⁸⁶ la adición asimétrica de Et₂Zn a *N*-sulfonil iminas catalizada por complejos de cobre(II), constituyendo el primer ejemplo de uso de ácidos de Lewis quirales en esta reacción (Esquema 2.10). Este grupo investigador ha sido también pionero en estudiar la influencia de la naturaleza del grupo sulfonilo en la reactividad y selectividad de la reacción. Así, encontró que iminas con grupos alquilsulfonilo como el mesilo (Ms) o el 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES) son tan reactivos como las propias *N*-tosiliminas. En cambio, la presencia de grupos sulfonilo atractores de electrones como el 4-nitrofenilsulfonilo, el pentafluorofenilsulfonilo o bien muy impedidos como el 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo, provocan una fuerte disminución de la reactividad e inducción asimétrica.

Una vez fijada la sustitución en la imina, un barrido de diferentes catalizadores de cobre, ligandos quirales y condiciones de reacción, permitió encontrar como óptima la combinación Cu(OTf)₂ y la amidofosfina quiral **Xla** en tolueno a 0 °C. Las arilpropil aminas resultantes se obtuvieron con buenos rendimientos y con excelentes enantioselectividades (90-94% ee) (Esquema 2.10).

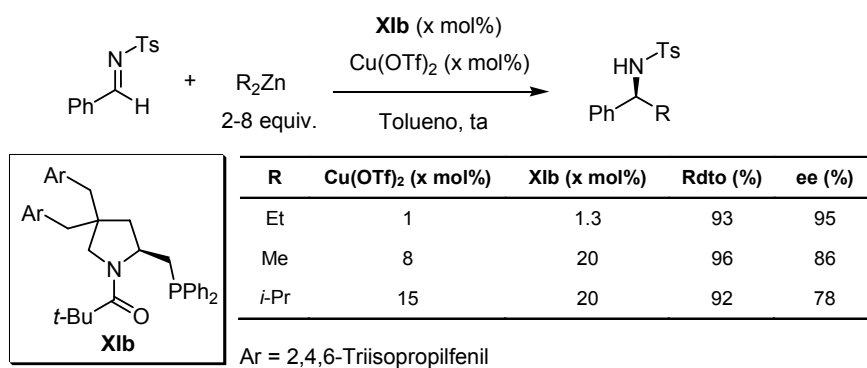


Esquema 2.10

Una optimización posterior del ligando amidofosfina quiral, consistente en la sustitución de los grupos fenilo de **Xla** por grupos mucho más voluminosos como el 2,4,6-triisopropilfenilo (**Xlb**), mejoró notablemente la reactividad y enantioselectividad

86. a) H. Fujihara, K. Nagai, M. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055. b) K. Nagai, H. Fujihara, M. Kuriyama, K.-I. Yamada, M. Tomioka, *Chem. Lett.* **2002**, 8. c) T. Soeta, K. Nagai, H. Fujihara, M. Kuriyama, M. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9723.

del proceso y permitió disminuir la carga catalítica hasta 1 mol%, alcanzándose valores de hasta el 96% ee en la adición de Et_2Zn ^{86b,c}. Este sistema catalítico mejorado proporcionó buenos resultados en la adición de compuestos organocínicos menos reactivos como el Me_2Zn y el $(i\text{-Pr})_2\text{Zn}$, aunque fue necesario aumentar hasta 8-15 equivalentes la cantidad del dialquilzinc, obteniéndose enantioselectividades del 86-87% para el caso de Me_2Zn y más moderadas (78% ee) para la adición de $(i\text{-Pr})_2\text{Zn}$ (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

Con posterioridad a estos trabajos se han descrito otros ligandos de diferente naturaleza para la adición de dietilzinc a N-sulfonil iminas catalizada por cobre, si bien en ningún caso se han conseguido superar los resultados obtenidos por Tomioka. La Figura 2.3 recoge las estructuras y los resultados proporcionados por dichos ligandos en la adición de Et_2Zn a aril iminas catalizadas por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

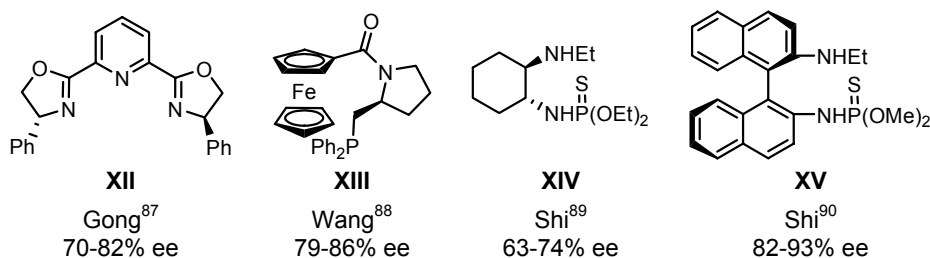
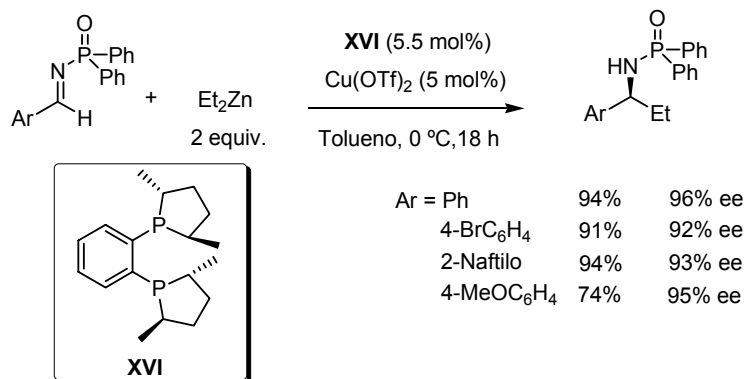


Figura 2.3

87. X. Li, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3819.
 88. M.-C. Wang, C.-L. Xu, Y.-X. Zou, H.-L. Liu, D.-K. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5413.
 89. M. Shi, W. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3407.
 90. C.-J. Wang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6229.

Otro de los grupos que ha dedicado un gran esfuerzo al estudio de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos dialquilzinc a iminas ha sido el de Charete. En el año 2003⁹¹ dicho grupo publicó la adición de Et_2Zn a *N*-difenilfosfinoil iminas catalizada por sales de cobre(II). Tras explorar diferentes fosfinas quirales, los mejores resultados los obtuvo empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y (*R,R*)-Me-DuPHOS (**XVI**) como ligando quiral (5 mol%), obteniendo los correspondientes derivados de amina con buenos rendimientos 74-94% y excelentes enantioselectividades 90-96% en tolueno a 0 °C (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Tras un estudio mecanístico exhaustivo, el grupo de Charete⁹² demostró que este proceso catalizado por sales de cobre(II) y la fosfina quiral (*R,R*)-Me-DuPHOS **XVI** implica un proceso redox por el cual el cobre(II) se reduce a cobre(I) a la vez que se produce la mono-oxidación de uno de los grupos fosfina del ligando, generando así un nuevo complejo metálico más reactivo y selectivo que actúa como la especie catalíticamente activa. En concordancia con este hecho, cuando se preparó el monóxido de fosfina del ligando **XVI**, llamado Bozphos (**XVII**), y se utilizó como ligando quiral en la reacción modelo de adición de Et_2Zn a la *N*-fosfinoil imina del benzaldehído, se observó un incremento de la reactividad y de la enantioselectividad (Esquema 2.13).

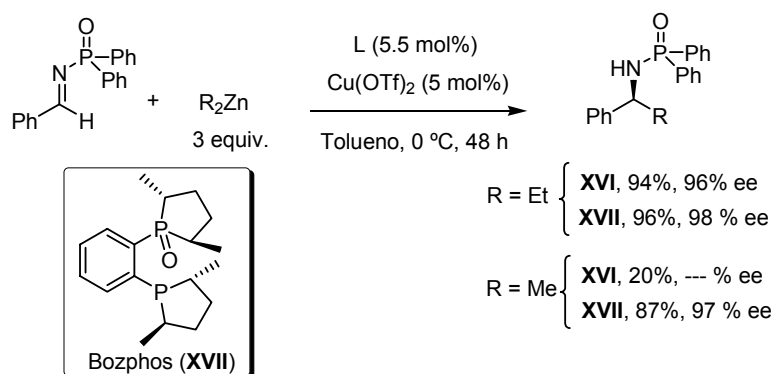
La superior reactividad ofrecida por el ligando Bozphos (**XVII**) permitió superar algunas de las importantes limitaciones que presentaba esta reacción⁹³. Por ejemplo, la adición de Me_2Zn , que es una especie mucho menos reactiva que el Et_2Zn , no superó el 20% de conversión en presencia del ligando **XVI**, mientras que el empleo de

91. A. A. Boezio, A. B. Charete, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1692.

92. A. Côté, A. A. Boezio, A. B. Charete, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6525.

93. A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Côté, A. A. Charete, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14260.

Bozphos (**XVII**) proporcionó los productos de adición con altos rendimientos (87-98%) y excelentes enantioselectividades (90-97% ee, Esquema 2.13).



Esquema 2.13

Desde la publicación de los primeros trabajos de Charette han aparecido en la bibliografía otros ligandos de diferente naturaleza para la adición de dietilzinc a *N*-difenilfosfinoil aril aldiminas catalizada por sales de cobre(II), proporcionando en todos los casos resultados más pobres que el ligando Bozphos (**XVII**) en términos de inducción asimétrica (Figura 2.4).

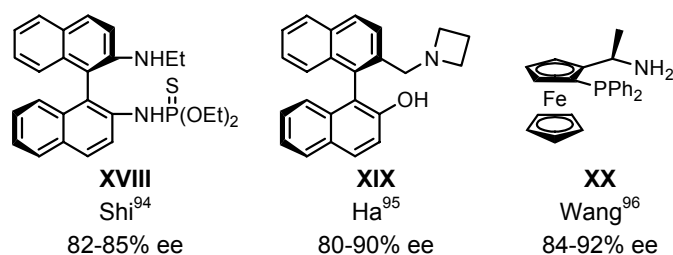
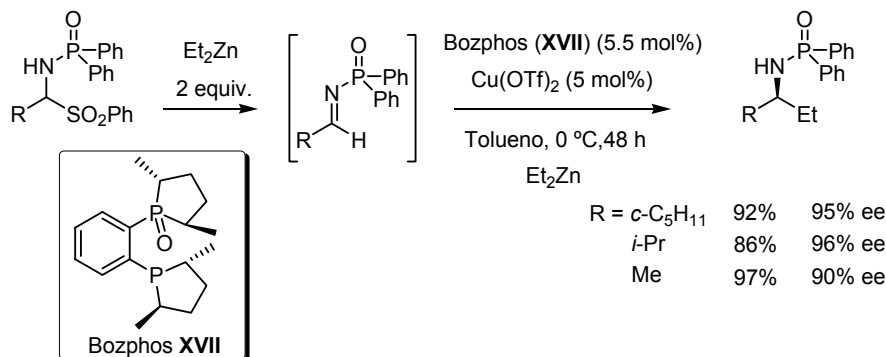


Figura 2.4

Otro importante logro obtenido con el ligando Bozphos consistió en la extensión del método a iminas derivadas de aldehídos alifáticos⁹⁷. Este tipo de sustratos han sido muy poco explorados en esta reacción debido a su menor reactividad y gran

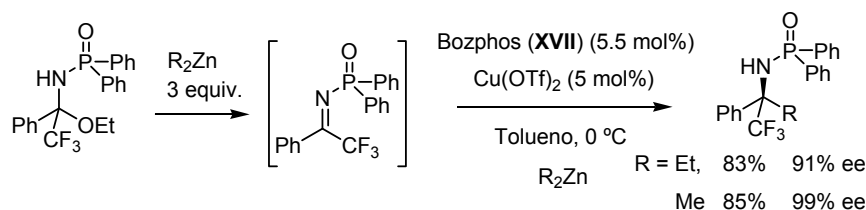
94. M. Shi, C.-J Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 971.
95. B.-S. Kim, S.-W. Kang, K. S. Kim, D.-H. Ko, Y. Chung, D.-C Ha, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2005**, 26, 1501.
96. M.-C. Wang, L.-T. Liu, Y.-Z. Hua, J.-S. Zhang, Y.-Y. Shi, D.-K. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2531.
97. a) A Côté, A. A. Boezio, A. B. Charette, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5405. b) J.-N, Desrosiers, A Côté, A. B. Charette, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6186.

tendencia a sufrir enolización e hidrólisis. Utilizando α -fosfinamidosulfonas como iminas enmascaradas, la adición de Et_2Zn catalizada por el sistema $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{XVII}$ (5 mol%)⁹⁸ condujo a los correspondientes derivados de dialquilaminas con buenos rendimientos y enantioselectividades entre el 90-96% ee (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

Finalmente, el sistema $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{Bozphos XVII}$ ha demostrado ser muy eficaz en la adición de Et_2Zn a N -fosfinoil aril trifluorometil cetiminas (generadas *in situ* a partir de los correspondientes hemiaminales)⁹⁹. Es importante destacar que aunque la reacción está limitada a la presencia de un grupo trifluorometilo, fuertemente activante de la imina, esta reacción constituye el único ejemplo de adición enantioselectiva de organocínquicos a cetiminas¹⁰⁰ (Esquema 2.15).

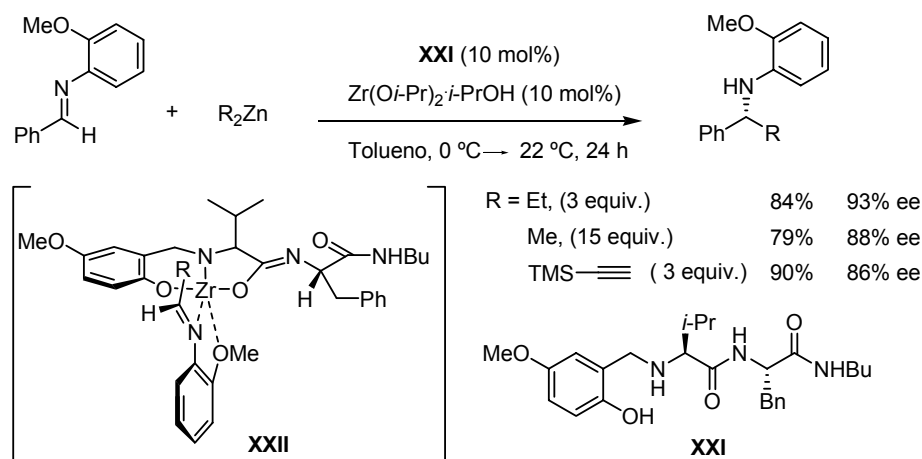


Esquema 2.15

98. Para la reacción multicomponente en un paso a partir del aldehído y la difenilfosfinamida, véase: A. Côté, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10864.
99. C. Lauzon, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2743.
100. Adición de Strecker asimétrica a cetiminas: a) X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2579. b) J. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2004**, 6, 153. c) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 563. d) J. J. Byrne, M. C. Pierre-Yves, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 873. Alquilación asimétrica de cetiminas: e) P. Wipf, R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2449. f) B. Jiang, Y. Si, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 216. Reacción de Mannich catalítica asimétrica a cetiminas: g) S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 6145. Alilación asimétrica de cetiminas: h) R. Wada, T. Shibuguchi, S. Makino, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7687.

Sin lugar a dudas los catalizadores de cobre han sido los que más ampliamente se han utilizado en las reacciones de adición de dialquilzinc a iminas. No obstante, otros metales de transición también han proporcionado buenos resultados.

En el año 2001 los grupos de Hoveyda y Snapper describieron la reacción de adición de Et_2Zn y Me_2Zn a *N*-aril aldiminas catalizada por alcóxidos de zirconio en combinación con péptidos quirales adecuadamente funcionalizados¹⁰¹ **XXI** (Esquema 2.16). El empleo de un grupo coordinante *orto*-anisidilo sobre el nitrógeno imínico resultó determinante para que la reacción de adición tuviera lugar, observándose conversiones inferiores al 5% con iminas típicas no quelantes como las *N*-bencil o *N*-fenil iminas. En las condiciones optimizadas, la reacción con Et_2Zn conduce a los derivados de etilamina con buenos rendimientos y enantioselectividades típicamente en el intervalo 90-98% ee, mientras que la adición de Me_2Zn transcurre con inducciones sensiblemente inferiores y requiere un gran exceso (15 equiv) del reactivo organometálico. Esta metodología se extendió a la adición de dialquilzinc¹⁰², especies más reactivas que los dialquilzinc, obteniéndose enantioselectividades más moderadas (81-86% ee).



Esquema 2.16

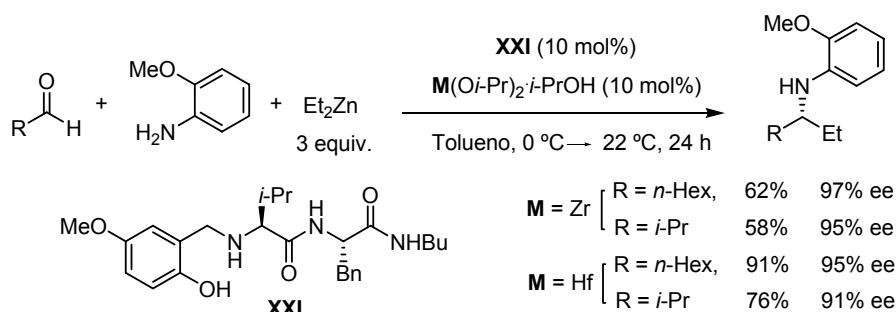
La excelente reactividad y enantioselectividad exhibida por las *N*-(*o*-anisidil) iminas se ha atribuido a su carácter bidentado. Así, los autores han propuesto la formación del complejo de tipo **XXII**, en el que el metal se coordina al grupo OMe y al nitrógeno imínico, además del ligando quiral. Finalmente, la desprotección del grupo *o*-anisidilo con oxidantes como AgNO_3 , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ o CAN, da lugar a las

101. J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 984.

102. J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3273.

correspondientes arilaminas ópticamente activas con rendimientos de moderados a buenos.

Posteriormente, estos mismos autores extendieron esta metodología a las correspondientes *N*-(*o*-anisil) iminas alifáticas¹⁰³. Para ello, ante la elevada inestabilidad de estos sustratos, que hace imposible su aislamiento, se desarrolló una variante multicomponente (aldehído + *o*-anisidina + R₂Zn) que permitía generar *in situ* la imina en presencia del reactivo organocínquico. Aunque los rendimientos fueron moderados debido a la menor reactividad de la iminas alifáticas comparada con las aromáticas, los niveles de inducción asimétrica fueron excelentes (94-98% ee). Este problema de reactividad ha encontrado una solución elegante al sustituir las sales de zirconio por catalizadores de hafnio¹⁰⁴, con menor carácter ácido de Lewis, lo que ha permitido aumentar notablemente los rendimientos de adición de Et₂Zn a iminas alifáticas manteniendo los excelentes niveles de enantioselectividad (Esquema 2.17). Esta metodología multicomponente también se ha aplicado con éxito a las correspondientes *N*-(*o*-anisil) propargil iminas¹⁰⁵.



Esquema 2.17

El grupo de Hayashi ha descrito recientemente la adición enantioselectiva de Me₂Zn a *N*-tosil aril aldiminas¹⁰⁶ catalizada por complejos de rodio y en presencia del dieno quiral (*R,R*)-Ph-bod⁺ **XXIII** como ligando. Este mismo sistema catalítico ya había demostrado su efectividad en la arilación de iminas con ácidos borónicos^{107,57b}. Aunque es necesario calentar a 50 °C durante 3 horas, las correspondientes

103. J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10409.

104. L. C. Akullian, J. R. Porter, J. F. Traverse, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 417.

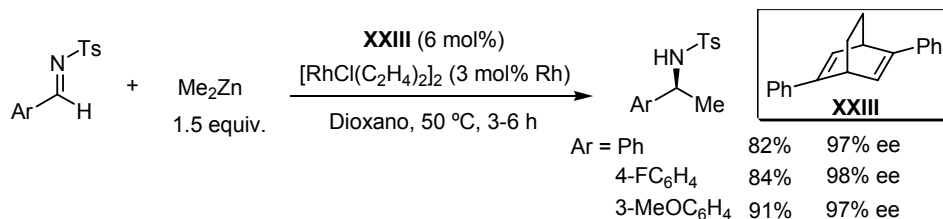
105. L. C. Akullian, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4244.

106. T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 979.

107. Y. Otomaru, N. Tokunaga, R. Shintani, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 307.

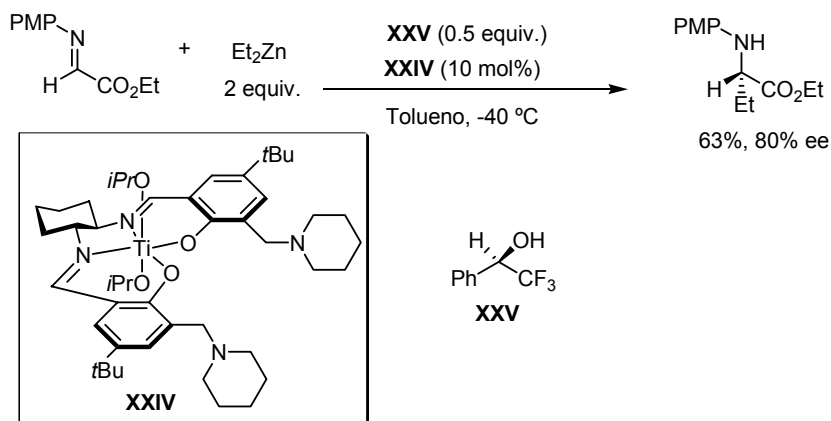
57b. N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13584.

arilmetilaminas se obtienen con buenos rendimientos (75-91%) y elevadas enantioselectividades (94-98%) (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

El desarrollo de un sistema catalítico eficaz para la adición asimétrica de reactivos de dialquilzinc a α -iminoésteres tiene también un gran interés. La gran reactividad de estos sustratos hace que el catalizador deba, no sólo controlar la enantioselectividad de la adición, sino también procurar una fuerte aceleración del proceso para que no compita la reacción no catalizada que conduce al producto racémico. Con este propósito el grupo de la profesora Kozlowski¹⁰⁸ ha desarrollado un catalizador bifuncional basado en un complejo Salen de titanio, que actúa como ácido de Lewis activando la imina, a la vez que posee un grupo con carácter de base de Lewis (unidades de piperidina) capaz de activar la especie organocínica. El complejo **XXIV** cataliza la adición de Et₂Zn a α -iminoésteres con enantioselectividades notablemente buenas (80% ee), encontrándose que para alcanzar estos niveles de inducción asimétrica es necesaria también la presencia de un alcohol quiral **XXV** (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

108. S. Basra, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2659.

2.2.2 Adición de RZnX a iminas

Hasta donde nosotros conocemos, el empleo de haluros de alquilzinc (RZnX) como nucleófilos en la alquilación de iminas apenas ha sido explorado, muy probablemente debido a la menor nucleofilia de estos reactivos en comparación con los R_2Zn . Este hecho resulta sorprendente teniendo en cuenta la fácil preparación¹⁰⁹ y mucho más amplia disponibilidad comercial de los reactivos RZnX, que junto con su elevada compatibilidad funcional les convierte en agentes alquilantes potencialmente muy generales. De hecho, además de la bien demostrada versatilidad de los haluros de alquilzinc en reacciones de acoplamiento de tipo Negishi y su aplicación a la síntesis de productos naturales complejos¹¹⁰, a lo largo de la última década es cada vez mayor el número de metodologías descritas que aprovecha el excelente perfil de reactividad/selectividad de los reactivos RZnX en reacciones de adición nucleófila¹¹¹.

Tan sólo hemos encontrado en la bibliografía dos ejemplos relativos a la adición directa de reactivos RZnX a iminas.

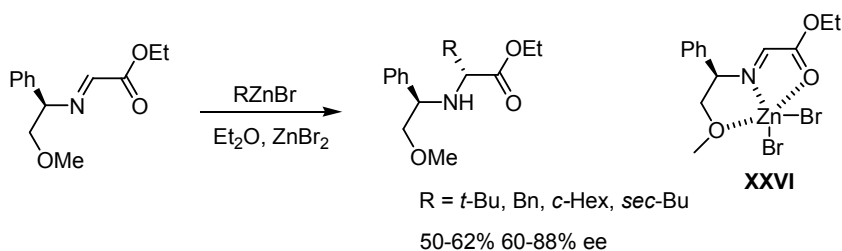
El grupo de Roland¹¹² describió en 2002 la adición de varios bromuros de alquilzinc no funcionalizados a α -iminoésteres con un auxiliar quiral coordinante derivado del (*R*)-fenilglicinol sobre el nitrógeno imínico. En presencia de cantidades estequiométricas de $ZnBr_2$ como ácido de Lewis, la adición tiene lugar con buenos rendimientos (68-91%) y buenas diastereoselectividades (88:12-96:4). Los autores proponen una activación previa de la imina mediante la formación de un complejo tricoordinado con el $ZnBr_2$ (**XXVI**). La presencia de un grupo coordinante metoxilo en el auxiliar quiral, que ofrece un punto de anclaje adicional y estabiliza dicho quelato, resultó clave para obtener altas diastereoselectividades. Así, cuando se sustituyó el grupo metoxilo del auxiliar quiral por un grupo fenilo las diastereoselectividades descendieron hasta un 70:30 (Esquema 2.20).

109. P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.

110. a) E. Negishi, *Organometallics in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1980. b) F. Diederich, P. J. Stang, Eds. *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998. c) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley: New York, 2002.

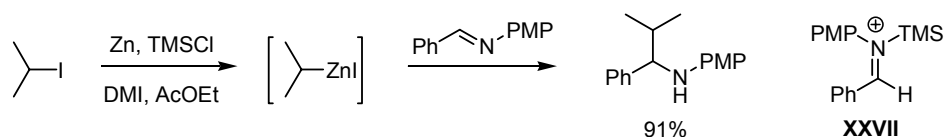
111. Véase por ejemplo: a) M. I. Calaza, E. Hupe, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1059. b) L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230. c) N. Maezaki, H. Sawamoto, T. Suzuki, R. Yoshigami, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8387. d) P. Sinha, C. C. Kofink, P. A. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3741. e) D. Soorukram, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3686. f) A. Whitehead, J. P. McParland, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5025. g) F. Denes, S. Cutri, A. Perez-Luna, F. Chemla, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6506. h) H. Ren, G. Dunet, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5376. i) G. Sklute, C. Bolm, I. Marek, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1259. j) V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cardenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790.

112. K. P. Chiev, S. Roland, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2205.



Esquema 2.20

Por otra parte, el grupo de Ishino¹¹³ ha descrito un método eficiente para la reacción de adición de yoduros de alquilzinc (generados *in situ* en el medio de reacción a partir de los correspondientes yododerivados) a aril iminas en presencia de cantidades estequiométricas de TMSCl. Las correspondientes aril alquil aminas resultantes se obtienen con buenos rendimientos 78-91% (Esquema 2.21). El TMSCl tiene dos importantes funciones en el proceso: activa la superficie del zinc¹¹⁴ facilitando así la inserción del correspondiente haluro de alquilo, e interacciona con la imina¹¹⁵ formando una sal de iminio intermedia **XXVII** mucho más reactiva.



Esquema 2.21

113. T. Iwai, T. Ito, T. Mizuno, Y. Ishino, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1083.

114. a) J. K. Gawroński, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2605. b) G. Picotin, P. Miginiac, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4796.

115. A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 733.

2.3.- ANTECEDENTES SOBRE LA ADICIÓN CONJUGADA DE COMPUESTOS ORGANOCÍNQUICOS A IMINAS α,β -INSATURADAS

2.3.1 Aspectos generales sobre la adición de compuestos organocínquicos a sistemas α,β -insaturados

Teniendo en cuenta la extraordinaria importancia que tiene la reacción de adición conjugada como una de las herramientas más eficaces y versátiles de formación de enlaces C-C, no es de extrañar el gran esfuerzo dedicado en los últimos años al desarrollo de variantes catalíticas asimétricas de este proceso¹¹⁶. Alexakis¹¹⁷ describió en 1993 el primer ejemplo de adición conjugada catalítica asimétrica (32% ee), consistente en la adición de Et_2Zn a la 2-ciclohexenona catalizada por un complejo quirál de Cu^{I} . Desde entonces, la adición de reactivos de dialquilzinc a compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de catalizadores de cobre ha sido una de las estrategias más utilizadas¹¹⁸.

Entre los numerosos sistemas catalíticos desarrollados para esta reacción destacan los fosforamiditos quirales descritos por Feringa en 1997¹¹⁹. Esta familia de ligandos monodentados, en combinación con sales de cobre(I) o cobre(II), proporciona excelentes inducciones asimétricas, en general superiores al 90% ee. Los fosforamiditos continúan siendo hasta el presente los catalizadores más versátiles y de aplicación más general en esta reacción. El éxito de este sistema catalítico reside fundamentalmente en su gran versatilidad. Así, por ejemplo, la combinación de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y el ligando **XXVIII** ha proporcionado enantioselectividades superiores al 90% en la adición de Me_2Zn , Et_2Zn o $(i\text{-Pr})_2\text{Zn}$ a aceptores de Michael tan diferentes como la 2-ciclohexenona o la 4,4-difenil-2-ciclohexenona (**A**). Este sistema catalítico se ha extendido también a enonas acíclicas¹²⁰ (**B**) y otros aceptores de Michael como enamionas¹²¹ (**C**), amidas¹²² (**D**) y nitroderivados α,β -insaturados¹²³ (**E**) (Esquema 2.22).

116. Revisiones generales sobre adición conjugada asimétrica: a) J. Christoffers, G. Korpelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279. b) B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold, In *Modern Organocopper Chemistry*, Krause N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, pp 224. c) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.

117. A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427.

118. Revisiones de adición conjugada de R_2Zn catalizadas por cobre: a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346. b) L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865.

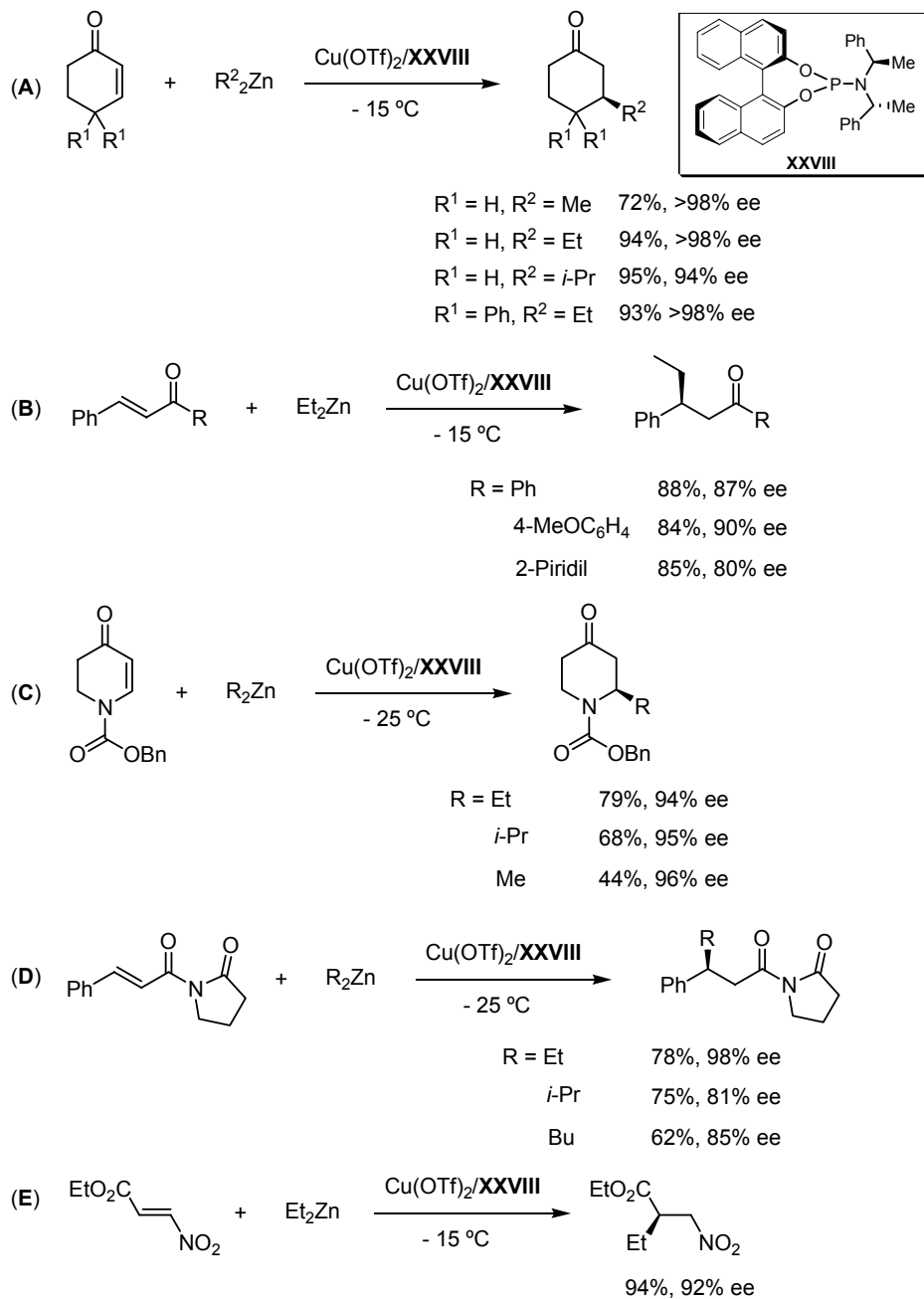
119. B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2620.

120. A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2374.

121. R. Šebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Boersma, A. Minnaard, J. B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2005**, 1711.

122. M. Pineschi, F. Del Moro, V. Di Bussolo, F. Macchia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 301.

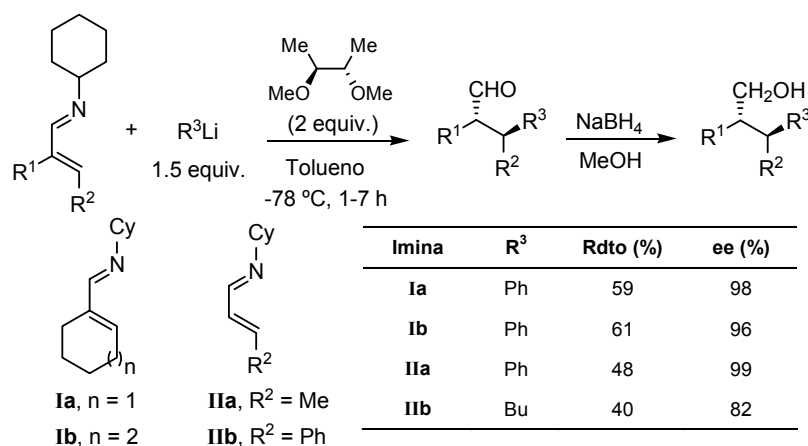
123. A. Rimkus, N. Sewald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 79.



Esquema 2.22

2.3.2 Adición conjugada de dialquilzinc a iminas α,β -insaturadas

En comparación con los aceptores de tipo Michael de naturaleza carbonílica, la adición conjugada de reactivos organometálicos a iminas α,β -insaturadas ha sido escasamente estudiada¹²⁴. Al inicio de este trabajo de investigación el único precedente bibliográfico relativo a la adición conjugada catalítica asimétrica de organometálicos a iminas consistía en la adición de reactivos organolíticos a *N*-ciclohexil aldiminas α,β -insaturadas en presencia de cantidades estequiométricas de un ligando de tipo diéter quiral con simetría C_2 , descrito por Tomioka en 1989¹²⁵. Tras la hidrólisis de la imina y posterior reducción con NaBH_4 de los aldehídos β -sustituidos resultantes, se obtienen los correspondientes alcoholes quirales con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 2.23).



Esquema 2.23

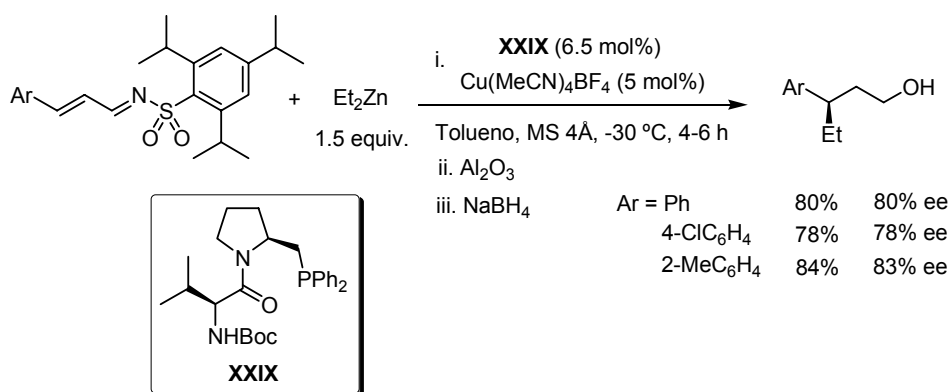
Para explicar la elevada inducción asimétrica observada, se ha argumentado la formación de un complejo rígido entre el reactivo organolítico, la imina y el diéter quiral, mientras que la regioselectividad (1,4 frente a 1,2) de la adición se ha racionalizado atendiendo a los valores de los coeficientes del orbital LUMO en los dos posibles centros reactivos. Así, cuando el grupo ciclohexilo sobre el nitrógeno imínico se reemplaza por un sustituyente arilo, lo que contribuye a que aumente notablemente

124. Para ejemplos en versión racémica, véase: a) B. F. Bonini, M. Fochi, M. C. Franchini, G. Mazzanti, A. Ricci, J. P. Picard, J. Dunogues, J. M. Aizpuru, C. Palomo, *Synlett* **1997**, 1321. b) H. Kogen, K. Tomioka, S.-I. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3951. Para una versión diastereoselectiva con iminas quirales, véase: c) J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5393. d) D. Enders, K. J. Heider, G. Raabe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 598.

125. a) M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8266. b) M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9351.

el coeficiente LUMO del carbono imínico, se produce selectivamente la adición 1,2 del reactivo organolítico en lugar de la adición conjugada.

En el año 2005, simultáneamente a la publicación del trabajo descrito en el presente capítulo sobre adición conjugada de R_2Zn a *N*-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas¹²⁶, el grupo de Tomioka¹²⁷ describió la adición conjugada de reactivos de dialquilzinc a *N*-2,4,6-(triisopropilfenil)sulfonil aldiminas α,β -insaturadas catalizada por complejos de cobre(I) (Esquema 2.24). En este caso, la presencia de un grupo sulfonilo muy voluminoso sobre el nitrógeno imínico bloquea el ataque 1,2 del reactivo organocínico, conduciendo a los productos de adición conjugada con elevadas regioselectividades. De hecho, iminas con grupos menos voluminosos como *N*-mesilo o *N*-tosilo sufren mayoritariamente la adición 1,2 bajo las mismas condiciones de reacción. Por otra parte, la combinación de una sal de cobre con la amidofosfina quirál **XXIX** resultó clave para la obtención de buenas inducciones asimétricas (78-83% ee). Tras hidrólisis de la imina resultante de la reacción de adición, el aldehído obtenido se reduce con $NaBH_4$, aislándose los correspondientes alcoholes alifáticos ópticamente activos con buenos rendimientos (72-85%).



Esquema 2.24

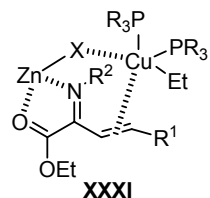
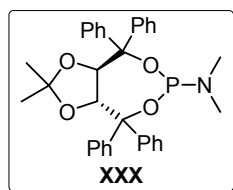
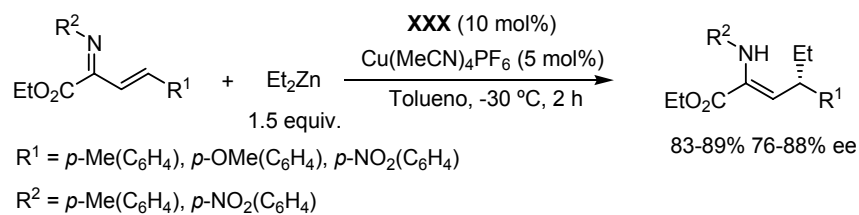
Más recientemente, el grupo del Prof. Palacios¹²⁸ ha descrito la adición de Et_2Zn a *N*-aril iminas derivadas de α -aminoácidos utilizando un sistema catalítico basado en un complejo de cobre(I) y el fosforamidito **XXX**, derivado del TADDOL (Esquema 2.25). Esta reacción proporciona α -deshidroaminoésteres con un centro estereogénico en la posición γ con buenos rendimientos y enantioselectividades en el intervalo 76-88% ee. Los autores atribuyen el éxito de este procedimiento a la

126. J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8120.

127. T. Soeta, M. Kuriyama, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 297.

128. F. Palacios, J. Vicario, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405.

naturaleza bidentada de la agrupación α -iminoéster, que forma un quelato cíclico de cinco miembros (**XXXI**) a través del nitrógeno imínico y el oxígeno carbonílico.



Esquema 2.25

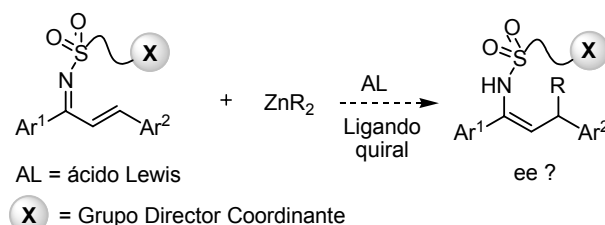
2.4.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

A pesar del gran desarrollo que ha experimentado la alquilación de iminas con reactivos organometálicos, en especial la adición catalítica asimétrica de reactivos dialquilzinc, cuando iniciamos en el año 2004 nuestra actividad investigadora en este área existían aún importantes limitaciones por resolver.

Adición catalítica asimétrica de R_2Zn a iminas α,β -insaturadas

Por un lado tendría un gran interés el desarrollo de la primera variante verdaderamente catalítica asimétrica (utilizando cantidades subestequiométricas del catalizador quiral) de adición conjugada de reactivos organometálicos a iminas α,β -insaturadas.

Ante el escaso carácter electrófilo de estos sustratos, nos planteamos como hipótesis de trabajo estudiar la adición de R_2Zn catalizada por complejos quirales de cobre a iminas α,β -insaturadas portadoras de un grupo activante heteroarilsulfonilo potencialmente coordinante, que pudiera facilitar el proceso de adición conjugada al doble enlace (Esquema 2.26).



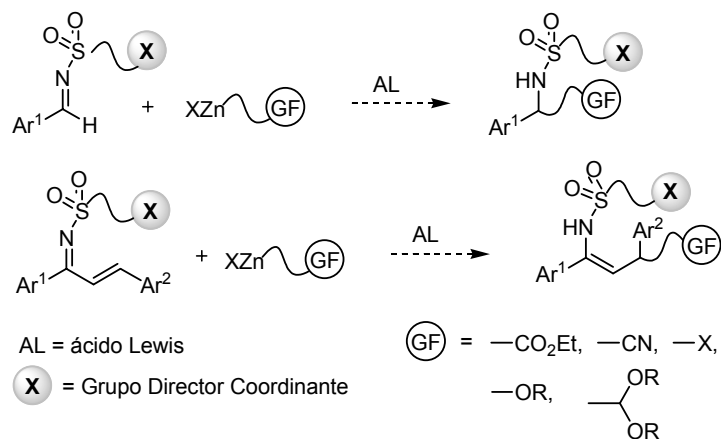
Esquema 2.26

Adición 1,2 y 1,4 de reactivos $RZnX$ funcionalizados a iminas coordinantes

Por otra parte, a pesar de los excelentes niveles de inducción asimétrica alcanzados, la adición 1,2 de reactivos dialquilzinc a iminas se ha visto restringida al uso de derivados comerciales asequibles Et_2Zn y Me_2Zn (y en menor medida $n-Bu_2Zn$), lo que supone una limitación muy severa en cuanto a la generalidad de la metodología.

Sería, por tanto, de gran interés desarrollar un método general de alquilación de iminas compatible con la presencia de una gran variedad de grupos funcionales (GF) tanto en el sustrato imínico como en el reactivo organometálico. Nosotros nos planteamos resolver este reto utilizando haluros de alquilzinc ($RZnX$), que son

agentes alquilantes mucho más versátiles. El menor carácter nucleófilo de estos reactivos podría verse compensado con la presencia de un grupo sulfonilo coordinante sobre el nitrógeno imínico. La fácil desprotección de estos productos debería proporcionar un rápido acceso a aminas altamente funcionalizadas. Igualmente se estudiará la adición conjugada de estos reactivos a iminas α,β -insaturadas (Esquema 2.27).

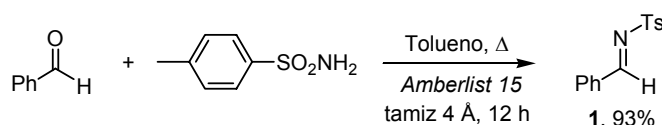


Esquema 2.27

2.5.- ADICIÓN DE ESPECIES DE DIALQUILZINC A N-SULFONIL ALDIMINAS

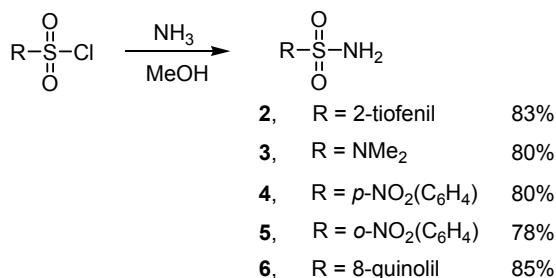
2.5.1 Síntesis de N-sulfonil aril aldiminas

Para la síntesis de N-sulfonil aril aldiminas¹²⁹ utilizamos el procedimiento descrito en la bibliografía consistente en la condensación directa entre aldehídos aromáticos y las correspondientes sulfonamidas en presencia de tamiz molecular (4Å) y una cantidad catalítica de resina ácida Amberlist 15^{129k} (Esquema 2.28). La reacción entre el benzaldehído y la *p*-toluenosulfonamida tuvo lugar limpiamente tras 12 horas a reflujo de tolueno, aislándose la correspondiente N-tosil imina con un 93% de rendimiento mediante simple trituración del crudo de reacción con una mezcla Et₂O/*n*-hexano 1:1.



Esquema 2.28

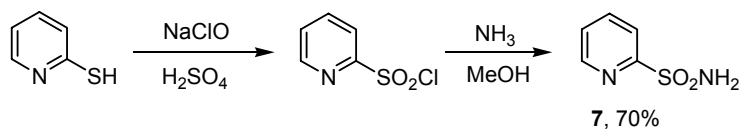
Con objeto de estudiar la influencia del grupo sulfonilo era interesante disponer de una batería de N-sulfonil iminas con diferentes grupos arilo y heteroarilo. Las correspondientes sulfonamidas se prepararon con buen rendimiento por tratamiento de los cloruros de sulfonilo comerciales con una disolución de amoníaco en metanol (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

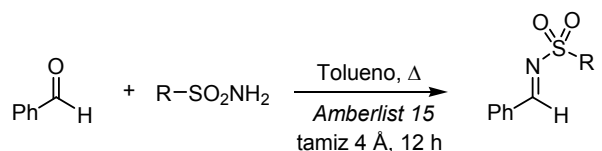
129. Revisión sobre la síntesis de sulfonil iminas: a) S. M. Weinreb, en *Stereoselective Heterocyclic Synthesis*; Ed. Metz, P.; Springer: New York, 1999, p. 133. Para la síntesis de N-sulfonil iminas aromáticas, véase también: b) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 179. c) J. H. Wynne, S. E. Price, J. R. Rorer, W. M. Stalick, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 341. d) K. Y. Lee, C. G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1231. e) G. I. Georg, G. C. B. Arriman, S. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7366. f) B. E. Love, P. S. Raje, T. C. Williams, *Synlett* **1994**, 493. g) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777. h) W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5561. i) B. M. Trost, C. Marrs, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468. j) J. Sisko, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 393. k) L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1987**, 66, 203.

La preparación de la 2-piridilsulfonamida tuvo que realizarse en dos etapas a partir de la 2-mercaptopiridina ya que el correspondiente cloruro de sulfonilo no es asequible comercialmente. Éste se preparó fácilmente mediante oxidación de la 2-mercaptopiridina con hipoclorito sódico (lejía comercial) en ácido sulfúrico siguiendo el protocolo descrito por Walsh¹³⁰. El tratamiento posterior del cloruro de 2-piridilsulfonilo con amoníaco en metanol proporcionó la 2-piridilsulfonamida (**7**) con un rendimiento global del 70% (Esquema 2.30).



Esquema 2.30

La reacción de condensación del benzaldehído con estas sulfonamidas aromáticas y heteroaromáticas en las mismas condiciones anteriormente empleadas para la preparación de la *N*-tosil aldimina **1** trascurrió con muy buenos rendimientos, aislándose en todos los casos las correspondientes *N*-sulfonil iminas como sólidos estables tras simple tritución con una mezcla 1:1 de Et₂O/*n*-hexano (Esquema 2.31).



8	R = 2-tiofenil	90%
9	R = NMe ₂	94%
10	R = 2-piridil	87%
11	R = <i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	80%
12	R = <i>o</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	82%
13	R = 8-quinolil	89%

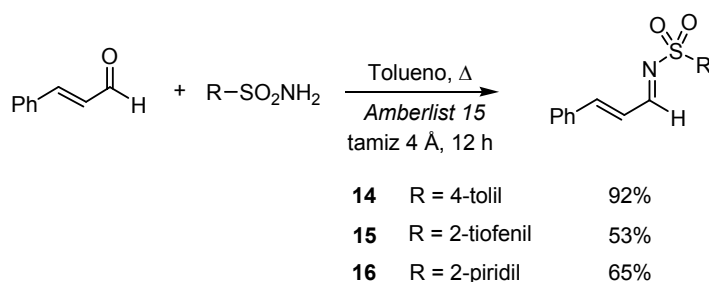
Esquema 2.31

130. S. Diltz, G. Aguirre, F. Ortega, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**, *8*, 3559.

2.5.2 Síntesis de N-sulfonil iminas α,β -insaturadas

a) N-sulfonil aldiminas α,β -insaturadas

Con objeto de estudiar la reacción de adición conjugada de reactivos organocínicos a iminas, se preparó una amplia variedad de N-sulfonil aldiminas y cetiminas α,β -insaturadas. Los derivados de cinamaldehído se prepararon con buen rendimiento siguiendo el mismo procedimiento de condensación empleado en la síntesis de las N-sulfonil aril aldiminas^{129k} (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

b) N-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas

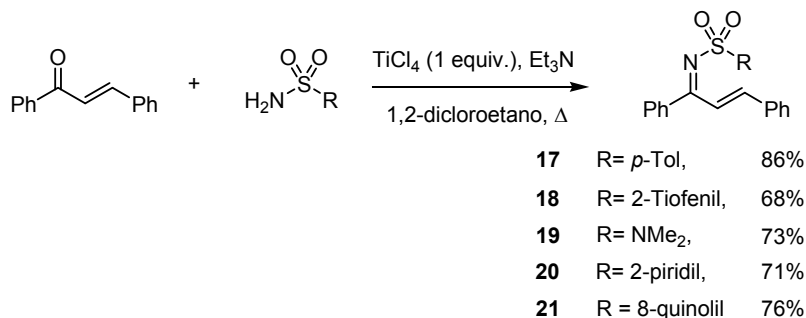
Sin embargo, cuando se intentaron preparar las sulfonil cetiminas α,β -insaturadas por condensación directa entre las cetonas α,β -insaturadas y las correspondientes sulfonamidas utilizando las condiciones empleadas anteriormente^{129k}, sólo se recuperaron los productos de partida de forma inalterada. Este resultado, atribuible al carácter mucho menos electrófilo de las cetonas en comparación con sus análogos aldehídos, sugería la necesidad de emplear condiciones de reacción más energéticas.

Afortunadamente, la condensación entre derivados de chalcona y diferentes sulfonamidas tuvo lugar limpiamente en presencia de cantidades estequiométricas de TiCl_4 como ácido de Lewis¹³¹, a reflujo de dicloroetano durante 5 horas, proporcionando las cetiminas α,β -insaturadas **17-21** con buenos rendimientos tras purificación cromatográfica (Esquema 2.33). Al igual que las aldiminas anteriormente preparadas, estas cetiminas se aíslan como sólidos estables que pueden ser almacenados durante meses sin que se observen productos de hidrólisis o descomposición. La mayor estabilidad de las cetiminas frente a las aldiminas en medio ácido determina que las primeras puedan ser purificadas por cromatografía en

129k. L. C. Vishwakarma, O. D. Stringer, F. A. Davis, *Org. Synth.* **1987**, 66, 203.

131. a) R. N. Ram, A. A. Khan, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 841. b) F. Sandrinelli, S. Perrio, P. Belsin, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8626. c) W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **1991**, 29, 5561.

columna, mientras que las aldminas se hidrolizan rápidamente en gel de sílice, lo que se observa con una simple TLC.



Esquema 2.33

La configuración (*E*) del doble enlace de las iminas α,β-insaturadas, se confirmó a partir del gran valor de la constante de acoplamiento entre los dos protones olefínicos ($J \approx 16.0$ Hz). Por otra parte, se asumió también una configuración *E* para el enlace C=N por ser la configuración termodinámica más estable¹³².

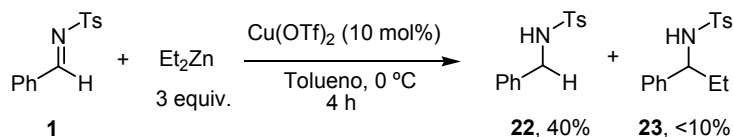
2.5.3 Reactividad de *N*-tosil y *N*-(2-piridil)sulfonyl iminas en la adición 1,2 de reactivos de dialquilzinc catalizada por cobre

Con el objetivo de estudiar brevemente el efecto de un grupo sulfonyl potencialmente coordinante, tanto en la reactividad como en la selectividad de la reacción de adición de Et₂Zn catalizada por cobre, se comparó la reactividad de la 2-piridilsulfonyl imina **10**, con la exhibida por la *N*-tosil imina **1** ya utilizada por el grupo de Tomioka.

Cuando se llevó a cabo la adición de Et₂Zn a la *N*-tosil imina **1** catalizada por Cu(OTf)₂, en las condiciones descritas por Tomioka pero en ausencia de ligando quiral, se obtuvo como producto mayoritario el producto de reducción **22**, detectándose una pequeña cantidad del producto de adición **23** en el crudo de la reacción (Esquema 2.34). Estos mismos resultados ya habían sido observados por Tomioka⁸⁶ cuando llevó a cabo la reacción en ausencia de su amidofosfina quiral.

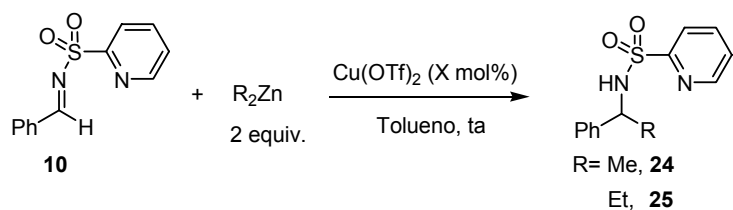
132. Es conocido que la barrera de interconversión *E/Z* del enlace C=N es muy baja para *N*-sulfonyl iminas: C. Brown, R. F. Hudson, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 822.

86. a) H. Fujihara, K. Nagai, M. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055. b) K. Nagai, H. Fujihara, M. Kuriyama, K.-I. Yamada, M. Tomioka, *Chem. Lett.* **2002**, 8. c) T. Soeta, K. Nagai, H. Fujihara, M. Kuriyama, M. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9723.



Esquema 2.34

Por el contrario, cuando esta misma reacción se llevó a cabo empleando la 2-piridilsulfonil imina **10** se obtuvo el producto de adición con buen rendimiento (Tabla 2.1), no observándose por ^1H -RMN en el crudo de reacción la formación ni siquiera de trazas del producto de reducción.

Tabla 2.1 Adición de R_2Zn catalizada por Cu(OTf)_2 a la N-2-piridilsulfonil imina **10**

Entrada	R	Cu(OTf)_2 mol%	Tiempo (min)	Rdto (%) ^a
1	Et	10	30	69
2	Me	10	20	71
3	Et	0	60	62
4	Me	0	60	68

^a En producto puro tras cromatografía en columna

Igualmente interesante fue descubrir que la reacción de Me_2Zn (mucho menos reactivo que el Et_2Zn) con la imina **10** también condujo al producto de adición en tan solo 20 minutos (71% de rendimiento). Más aún, la reactividad excepcional de la 2-piridilsulfonil imina **10** permitió la adición de Et_2Zn y Me_2Zn *en ausencia de catalizador de cobre*, obteniéndose exclusivamente los productos de adición con buen rendimiento (62-68%) tras 1 hora de reacción.

Estos resultados validan nuestra hipótesis de partida según la cual la presencia de un grupo sulfonilo coordinante en el nitrógeno imínico puede acelerar la reacción, apuntando a una posible precoordinaón del reactivo organometálico al nitrógeno piridínico, facilitando así la transferencia pseudointramolecular del grupo alquilo al carbono imínico.

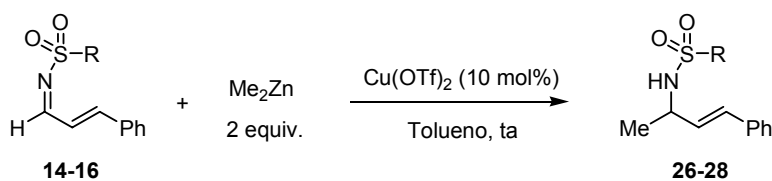
Una vez demostrada nuestra hipótesis de trabajo, y animados por la elevada reactividad ofrecida por la 2-piridilsulfonil imina **10**, decidimos orientar nuestro esfuerzo a estudiar la reacción de adición conjugada de dialquilzinc a iminas α,β -insaturadas, que no había sido explorada anteriormente.

2.6.- ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DIALQUILZINC A *N*-SULFONIL IMINAS α,β -INSATURADAS

2.6.1 Adición de Me_2Zn a aldiminas α,β -insaturadas

Inicialmente, con objeto de estudiar la selectividad 1,2 ó 1,4 de la adición, se exploró la reacción de Me_2Zn con las *N*-sulfonil aldiminas α,β -insaturadas en las condiciones de reacción que habíamos empleado en la adición 1,2 a aril aldiminas [10 mol% de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, tolueno, temperatura ambiente, Tabla 2.2].

Tabla 2.2 Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo

					
Entrada	R	Imina	Tiempo	Prod.	Rdto (%) ^a
1	4-tol	14	4 h	26	<10
2	2-tiofenil	15	4 h	27	<10
3	2-piridil	16	30 min	28	73

^a En producto puro tras cromatografía en columna

Cuando se empleó la *N*-(2-piridil)sulfonil imina **16** la reacción se completó en tan sólo 30 minutos, observándose por ^1H -RMN la formación exclusiva del producto de adición 1,2 **28**, que se aisló con un 73% de rendimiento tras purificación cromatográfica (entrada 3). Aunque no se obtuvo el producto de adición 1,4- de nuevo pudo comprobarse el efecto crítico de la presencia de un grupo coordinante 2-piridilsulfonilo en la reactividad (y selectividad) del proceso. Por el contrario, cuando las correspondientes *N*-tosil o *N*-(2-tiofenil)sulfonil aldiminas **14** y **15** se sometieron a idénticas condiciones de reacción se obtuvo de manera mayoritaria el producto de reducción, sólo detectándose en pequeña cantidad el producto de adición en el crudo de reacción (entradas 1 y 2).

Para hacer menos favorable el ataque 1,2 del reactivo organocínquico, decidimos emplear cetiminas α,β -insaturadas como aceptores de Michael en lugar de aldiminas.

2.6.2 Adición de R_2Zn a cetiminas α,β -insaturadas

Para optimizar los diferentes parámetros de reacción se eligió como modelo la adición de Me_2Zn a sulfonil iminas derivadas de la chalcona en las condiciones de catálisis por cobre anteriormente descritas.

a) Evaluación de la influencia del grupo sulfonilo

En primer lugar decidimos estudiar más exhaustivamente la influencia del grupo *N*-sulfonilo y comprobar, no sólo si la alta reactividad observada hasta ahora con el grupo 2-piridilsulfonilo se mantenía en esta reacción, sino también si este efecto era general para derivados con grupos sulfonilo con heteroátomos potencialmente coordinantes. Para ello se sometieron las iminas **17-20**, preparadas anteriormente, a la reacción modelo con Me_2Zn (Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo

17-20

Entrada	R	Imina	Tiempo	Z/E	Prod.	Rdto (%) ^a
1	Tol	17	48 h.	-	-	-
2	2-Tiofenil	18	48 h.	-	-	-
3	NMe ₂	19	48 h.	-	-	-
4	2-piridil	20	75 m.	85:15	29	68

^a En producto puro tras cromatografía en columna

Este estudio puso de manifiesto nuevamente el papel clave que ejerce el grupo 2-piridilsulfonilo en esta reacción. Así, tanto la *N*-tosil cetimina **17** como las *N*-(2-tiofenil) y *N*-(*N,N*-dimetilamino)sulfonil cetiminas **18** y **19** se recuperaron inalteradas después de 48 horas de reacción. Sin embargo, la reacción con la 2-piridilsulfonil cetimina **20** transcurrió de manera eficiente en 75 minutos, proporcionando exclusivamente el

producto de adición conjugada¹³³ **29** con un 68% de rendimiento (mezcla 85/15 de diastereoisómeros *Z/E*¹³⁴), no detectándose por ¹H-RMN ni siquiera trazas del producto de adición 1,2.

b) Importancia del catalizador de cobre

Una vez establecido que el grupo auxiliar coordinante *N*-(2-piridil)sulfonilo resulta esencial para la adición conjugada de R₂Zn a iminas α,β-insaturadas, procedimos a estudiar el efecto de diferentes sales de cobre en la reactividad. Para ello se estudió la reacción de **20** con Me₂Zn en presencia de una amplia variedad de complejos de cobre(I) y cobre(II), manteniendo inalteradas las restantes condiciones de reacción (tolueno, temperatura ambiente). Los resultados se recogen en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4 Evaluación de la fuente de cobre

Entrada	Cobre	Tiempo (min)	<i>Z/E</i>	Rdto (%) ^a
1	-	15 h	95/5	70
2	Cu(OTf) ₂	75	85/15	68
3	CuI	90	90/10	69
4	CuTC ¹³⁵	75	95/5	90
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	45	89/11	70
6	CuCN	90	94/6	61
7	Cu(acac) ₂	75	94/6	68

^a En producto puro tras cromatografía en columna

133. Únicamente hemos encontrado dos ejemplos de adición 1,2 de tipo Strecker a cetiminas α,β-insaturadas: Y. Fukuda, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2006**, 2649 y ref 100d: S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 563.

134. La asignación configuracional de estas enaminas se discute más adelante en el apartado 2.6.4

135. El CuTC (Tiofeno-2-carboxilato de cobre) es una sal muy estable de Cu^I, mucho menos sensible a la oxidación que otras fuentes de cobre(I) como el CuOTf o el Cu(CH₃CN)₄ClO₄. Para su preparación, véase: G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748.

El primer dato importante que arroja esta tabla es que nuevamente la alta reactividad que proporciona el grupo 2-piridilsulfonilo hace posible llevar a cabo la reacción en ausencia de cobre (entrada 1), si bien son necesarias 15 horas para la total transformación del sustrato de partida. En cambio, la presencia de sales de cobre(I) y cobre(II) disminuye drásticamente los tiempos de reacción a 45-90 minutos. Aunque esta aceleración del proceso en presencia de sales de cobre es un fenómeno general, destacan dos catalizadores sobre los demás: el CuTC, que proporcionó el mejor rendimiento (entrada 4), y la especie de cobre(I) catiónica $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, que resultó ser la más reactiva (entrada 5). En todos los casos la selectividad *Z/E* en la formación de la sulfonil enamina fue muy similar. Estas dos especies de cobre(I), junto al $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, se eligieron como fuentes de cobre en sucesivos estudios de optimización.

c) Efecto del Ligando

A continuación abordamos el desarrollo de una variante asimétrica de esta reacción explorando el efecto de diferentes ligandos quirales comerciales, todos ellos bien conocidos por proporcionar buenos resultados en otros procesos catalizados por cobre (Tabla 2.5).

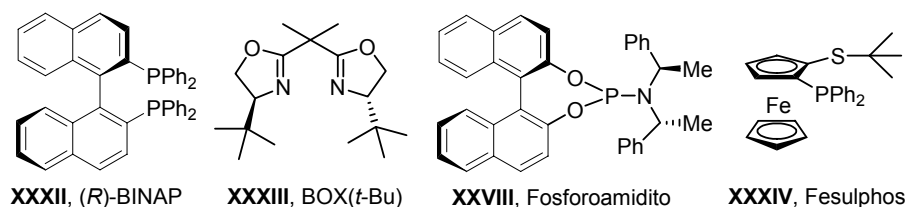
Tabla 2.5 Influencia del ligando quiral

c1ccc(cc1)/C=C/C(=O)N2C(=O)C(=O)C2c3ccccc3 + CC(C)Zn
 $\xrightarrow[\text{Tolueno, ta}]{\text{Cobre/L}^* (10 \text{ mol}\%)}$
c1ccc(cc1)[C@H](C)/C=C/C(=O)N2C(=O)C(=O)C2c3ccccc3

20 **29**

Entrada	L [*]	Cobre	Tiempo (min)	Z/E	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	XXXII	Cu(OTf) ₂	30	85/15	68	2
2	XXXII	CuTC	30	96/4	85	7
3	XXXII	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	30	90/10	69	5
4	XXXIII	Cu(OTf) ₂	15	90/10	70	5
5	XXXIII	CuTC	15	95/5	86	5
6	XXXIII	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	15	93/7	72	5
7	XXVIII	Cu(OTf) ₂	15	91/9	70	20
8	XXVIII	CuTC	15	98/2	90	42
9	XXVIII	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	15	95/5	70	35
10	XXXIV	CuTC	30	87/13	80	7
11	XXXIV	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	95/5	77	3

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna Chiracel OD)

**Figura 2.5**

De los resultados recogidos en la Tabla 2.5 pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- 1) La presencia de un ligando quiral produce, de manera general, una notable aceleración del proceso (de 45-75 min a 15-30 min), con independencia de la naturaleza del ligando y tipo de coordinación del mismo. Además, en

prácticamente la totalidad de los casos la combinación CuTC/ligando quiral resultó ser la más eficiente en términos de reactividad, diastereoselectividad *Z/E* y enantioselectividad, en comparación con las otras sales de cobre estudiadas.

2) La enantioselectividad de la reacción es extremadamente baja (2-7% ee) cuando se emplean ligandos bidentados, tanto de coordinación P,P (BINAP, entradas 1-3), N,N (bisoxazolinás, entradas 4-6) o P,S (Fesulphos, entradas 10 y 11).

3) Afortunadamente, el empleo de un ligando monodentado como el fosforamidito de Feringa¹³⁶ (**XXVIII**) condujo a valores de inducción asimétrica más elevados, alcanzando un 42% ee en presencia de CuTC como fuente de cobre.

Una vez comprobada la mayor eficacia de los ligandos monodentados con estructura fosforamidito, decidimos estudiar más a fondo la reacción modelo catalizada por complejos de cobre-fosforamidito con el objetivo de incrementar los modestos valores de enantioselectividad obtenidos con el ligando **XXVIII**.

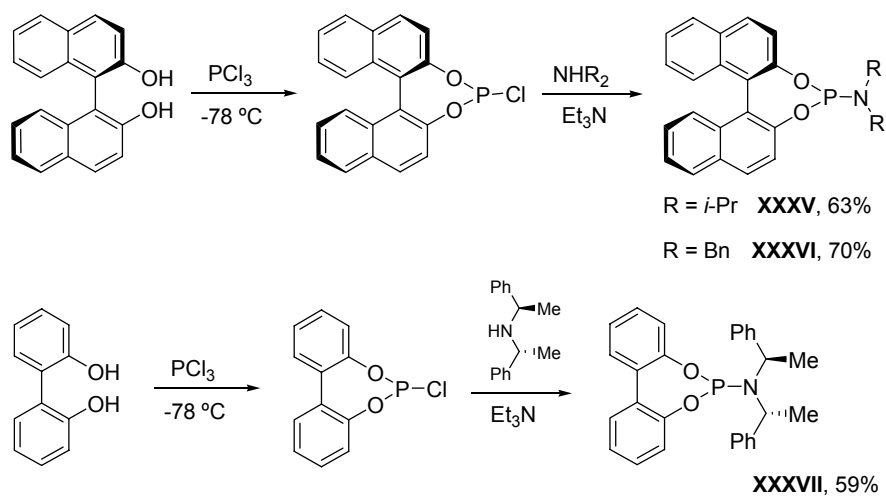
Inicialmente estudiamos la relación óptima cobre-ligando quiral. El grupo de Feringa había demostrado en sus estudios de adición conjugada asimétrica de reactivos de dialquilzinc a enonas que la proporción relativa entre ambas especies catalíticas tiene una importante influencia en la enantioselectividad del proceso, obteniéndose los mejores resultados con una relación cobre/fosforamidito 1:2¹¹⁹. Este resultado se ha explicado asumiendo que en la especie catalítica activa el cobre se encuentra unido a dos moléculas de ligando quiral. Por el contrario, nosotros obtuvimos enantioselectividades muy similares en la reacción modelo de adición de Me₂Zn a la imina **20** utilizando proporciones 1:1 o 1:2 de sal de cobre (CuTC) y ligando quiral **XXVIII** respectivamente, lo que parece sugerir que sólo una molécula de fosforamidito se encuentra coordinada al catalizador de cobre en el proceso catalítico.

Como siguiente paso en la optimización de la enantioselectividad de la reacción, se prepararon fosforamiditos con distinta sustitución y propiedades estéricas. El

136. Revisión del uso de ligandos de fosforamidito en catálisis asimétrica: a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346. Para recientes referencias del empleo de fosforamiditos en adiciones conjugadas, ver: b) M. Shi, C.-J. Wang, C. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5507. c) D. Peña, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836. d) A. Alexakis, D. Polet, S. Rosset, S. March, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5660. e) M. Pineschi, F. Del Moro, F. Gini, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1244. f) H. Choi, Z. Hua, I. Ojima, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2689. g) J. Schuppan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 792. h) A. Rimkus, N. Sewald, *Synthesis* **2004**, 135.

119. B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2620.

ligando **XXVIII** combina la quiralidad axial de una unidad de binaftol y la quiralidad central de una amina secundaria, ambos grupos conectados a través de un átomo de fósforo trivalente. En ocasiones se ha observado que el empleo de derivados de fosforamidito con únicamente quiralidad axial o exclusivamente la quiralidad central de la unidad amínica proporciona resultados similares o superiores a los obtenidos con los tradicionales fosforamiditos como **XXVIII** que poseen ambos elementos quirales. Por esta razón decidimos preparar los ligandos **XXXV** y **XXXVI**, que poseen el binol como única fuente de quiralidad, así como el fosforamidito **XXXVII**, descrito por el grupo de Alexakis¹³⁷, en el que la amina quiral induce atropoisomería en la unidad flexible y aquiral de bifol. Todos ellos se obtuvieron ópticamente puros con buenos rendimientos siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (Esquema 2.35)¹¹⁹.



Esquema 2.35

Estos tres nuevos ligandos se evaluaron en la reacción modelo en las condiciones de reacción anteriores. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.6.

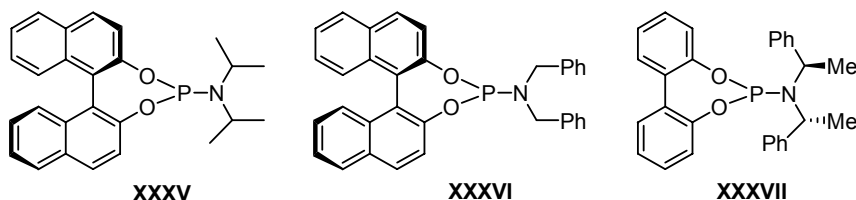
137. A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhamin, *Synlett* **2001**, 1375.

119. B. L. Feringa, M. Pineshi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2620.

Tabla 2.6 Influencia del fosforamidito quiral

Entrada	L ⁺	Tiempo (min)	Z/E	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	XXVIII	15	98/2	90	42
2	XXXV	15	96/4	85	25
3	XXXVI	15	98/2	89	39
4	XXXVII	15	95/5	77	13

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna OD)

**Figura 2.6**

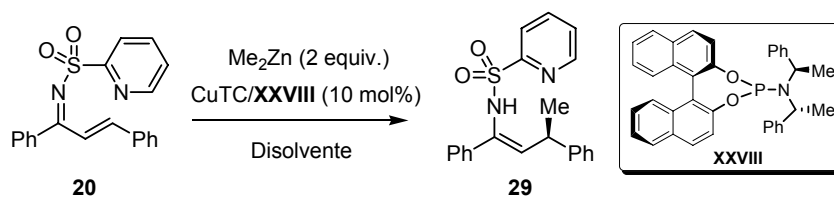
Lamentablemente, ninguno de los nuevos ligandos preparados superó el resultado obtenido con el fosforamidito de Feringa original **XXVIII**. Únicamente el ligando **XXXVI** proporcionó una enantioselectividad comparable a la del ligando **XXVIII** (entrada 3), mientras que la reacción en presencia del ligando **XXXV**, derivado de diisopropilamina (entrada 2) y el ligando **XXXVII** derivado del bifenol (entrada 4) condujeron a inducciones asimétricas más pobres. Este resultado sugiere que la quiralidad axial de la unidad de binaftol es la que tiene más influencia en la eficacia del ligando.

d) Optimización de las condiciones de reacción

Una vez identificado el sistema catalítico más eficaz entre los estudiados, pensamos que un refinamiento de las condiciones de reacción podría traducirse en una mejora de la enantioselectividad.

En primer lugar se hizo un estudio del efecto del disolvente, realizando un pequeño barrido de disolventes con el sistema catalítico optimizado (10 mol% fosforamidito **XXVIII**/CuTC). Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7 Influencia del disolvente en la reacción catalizada por CuTC/**XXVIII**



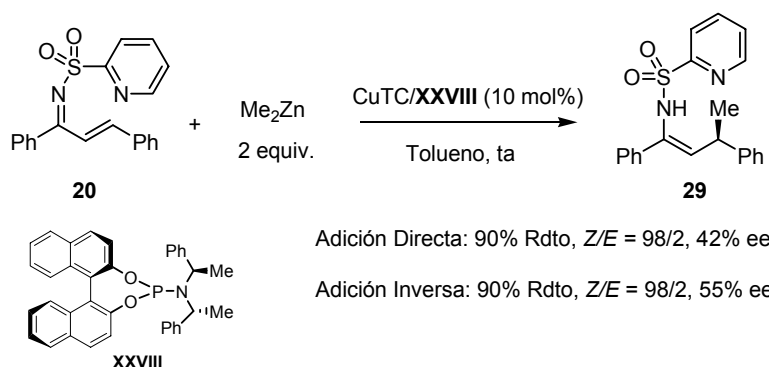
Entrada	Disolvente	Tiempo (min)	Z/E	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	15	98/2	90	42
2	CH ₂ Cl ₂	15	98/2	88	25
3	DCE	15	96/4	90	17
4	THF	12 h	-	-	-
5	CH ₃ CN	12 h	-	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna OD)

Como puede observarse, el disolvente juega un papel muy importante en la reacción. Así, por ejemplo, en concordancia con los resultados generalmente obtenidos en la adición conjugada a enonas, disolventes coordinantes como el THF y el acetonitrilo inhiben totalmente la reacción (entradas 4 y 5). Por otro lado, ningún disolvente logró mejorar los niveles de inducción obtenidos previamente en tolueno (entrada 1).

Por otra parte, en cuanto a la ejecución experimental de la reacción decidimos explorar el modo de adición. Hasta ahora habíamos seguido el procedimiento general descrito en la bibliografía para la adición de compuestos organocínicos a enonas catalizada por cobre, es decir, el modo de *adición directa*. Este método consiste en preformar primero la especie catalítica quiral por agitación de la sal metálica y el ligando quiral durante 30 minutos en el disolvente de la reacción, seguido de la adición de la imina α,β -insaturada y, en último lugar, la especie organocínica. Sin embargo, nos planteamos estudiar el efecto de la inversión del modo de adición. El modo de *adición inversa* consistió en la adición primero del compuesto organocínico al complejo quiral preformado, seguido de la imina α,β -insaturada.

Para nuestra satisfacción, en estas nuevas condiciones se observó un aumento significativo de la enantioselectividad (55% ee¹³⁸), manteniéndose similares reactividades y diastereoselectividades *Z/E* (Esquema 2.36).

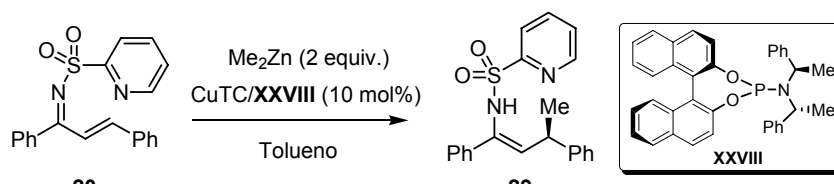


Esquema 2.36

Habiendo observado el importante papel que tenía el orden de adición de los productos en la enantioselectividad, decidimos evaluar qué efecto tendría la velocidad de adición de la imina α,β -insaturada en la enantioselectividad del proceso. Para ello se llevó a cabo la adición lenta (90 minutos) de una disolución de la imina a la reacción, mediante un perfusor. Sin embargo, se obtuvo la misma enantioselectividad que la observada tras una adición normal (30 segundos)

Por último, la elevada reactividad de nuestro sistema (la reacción se completa en menos de 15 minutos) nos permitió explorar el efecto de una disminución de temperatura de la reacción (Tabla 2.8).

138. Empleando este mismo modo de adición se repitieron los ensayos en presencia de los ligandos **XXXV-XXXVII** (Tabla 2.6), observándose en todos los casos un aumento en el exceso enantiomérico. Si embargo, en ningún caso se superaron las inducciones asimétricas obtenidas con el ligando **XXVIII**.

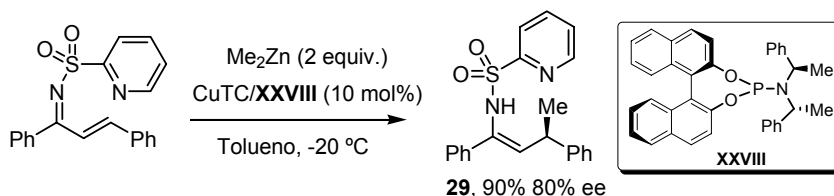
Tabla 2.8 Influencia de la temperatura en la reacción catalizada por CuTC/XXVIII


Entrada	T °C	Tiempo	Z/E	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	25	15 min	98/2	90	55
2	0	45 min	98/2	89	60
3	-20	2.45 h	98/2	90	80
4	-30	4.30 h	98/2	90	70
5	-40	15 h	96/4	71	67
6	-78	24 h	-	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna OD).

El descenso de la temperatura provocó inicialmente un aumento gradual de los tiempos de reacción y de la enantioselectividad, alcanzando esta última su máximo valor a -20 °C (entrada 3). A esta temperatura se obtuvo el producto de adición **29** con un 90% de rendimiento y 80% ee tras 3 horas de reacción. A temperaturas inferiores se observó una progresiva ralentización del proceso (entradas 4 y 5), hasta la inhibición total a -78 °C (entrada 6) y, curiosamente, una disminución significativa de la enantioselectividad.

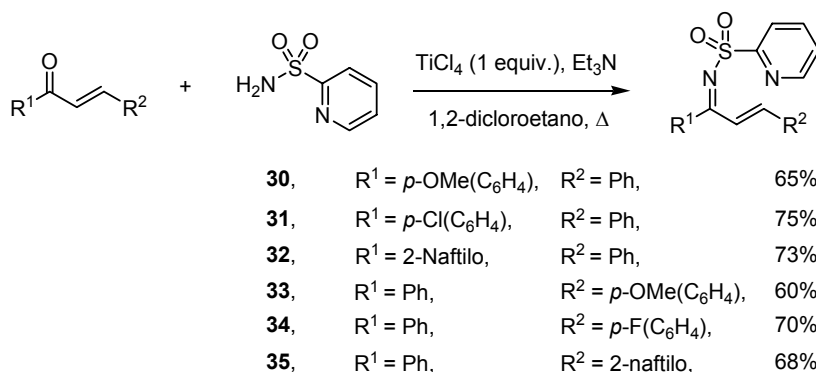
A modo de resumen puede concluirse que esta intensa optimización de los distintos parámetros de reacción ha permitido establecer las siguientes condiciones óptimas para la adición conjugada de Me₂Zn a la *N*-(2-piridil)sulfonyl cetimina α,β-insaturada **20**: adición del reactivo organocínquico al complejo de cobre formado por tratamiento de CuTC (10 mol%) con el fosforamidito **XXVIII** (10 mol%) en tolueno a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de la imina a la mezcla previamente enfriada a -20 °C (Esquema 2.37).



Esquema 2.37

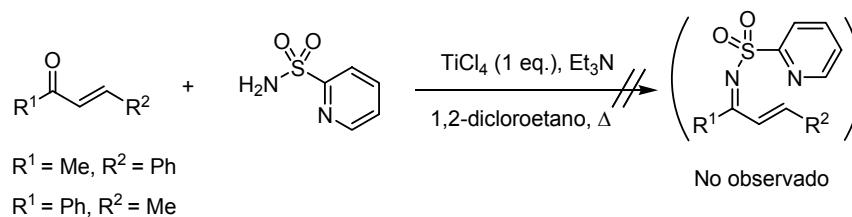
2.6.3 Alcance estructural de la adición conjugada a 2-piridilsulfonil iminas α,β -insaturadas

Para evaluar la generalidad de la adición conjugada se prepararon una amplia variedad de 2-piridilsulfonil iminas α,β -insaturadas siguiendo el mismo procedimiento empleado en la síntesis de las iminas **17-21** (véase apartado 2.5.2). Como puede observarse en el Esquema 2.38 este método permite obtener con buenos rendimientos cetiminas derivadas de chalcona con grupos Ar^1 y Ar^2 de distinta naturaleza estérica y electrónica.



Esquema 2.38

Sin embargo, cuando se intentó extender este procedimiento a la síntesis de N-2-piridilsulfonil cetiminas potencialmente enolizables como las derivadas de la 1-fenil-2-butenona o la 4-fenil-3-buten-2-ona (Esquema 2.39), se observó que, a pesar de la completa desaparición del producto de partida (determinado por TLC), en el posterior aislamiento se recuperó el carbonilo de partida. Este hecho se podría justificar por la formación de la enamina correspondiente y su posterior hidrólisis en el proceso de aislamiento de la reacción.



Esquema 2.39

Las *N*-2-piridilsulfonil iminas derivadas de chalcona (**30-35**) se sometieron a la reacción con Me_2Zn en las condiciones de reacción optimizadas con el sustrato modelo **20** (Tabla 2.9).

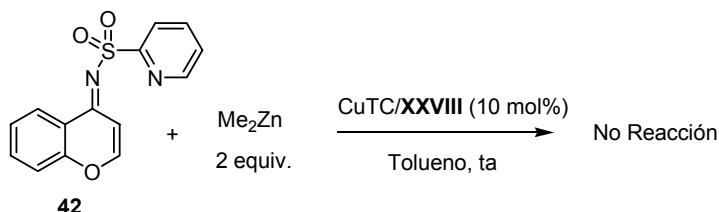
Tabla 2.9 Alcance estructural de la reacción catalizada por CuTC/XXVIII

Entrada	Ar ¹	Ar ²	Tiempo (h)	Rdto (%) ^a	Prod	Z/E	ee (%) ^b
1	Ph	Ph	2	90	29	98/2	80
2	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	3	88	36	96/4	77
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	4	91	37	95/5	70
4	2-naftilo	Ph	2.50	90	38	98/2	71
5	Ph	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	6	72 ^c	39	98/2	76
6	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	2	89	40	97/3	77
7	Ph	2-naftilo	2.50	86	41	83/17	74

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC. ^c Se recuperó un 15% del producto de partida.

El dato más destacable es la elevada homogeneidad de los resultados obtenidos en los siete casos estudiados, tanto en lo que se refiere a reactividad (86-91% de rendimiento) como a la diastereoselectividad (*Z/E* = 83/17-98/2) y enantioselectividad (70-80% ee). La única excepción algo significativa fue la menor reactividad de la imina **33** (entrada 5), cuya reacción no se completó tras 6 h, dando lugar al producto de adición con un 72% de rendimiento.

Por otra parte, la imina α,β -insaturada cíclica **42**¹³⁹, derivada de la 4-cromona, no dio lugar a reacción alguna cuando se trató con Me_2Zn (2 equiv.) en las condiciones habituales de reacción, ni siquiera a temperatura ambiente (Esquema 2.40). Esta ausencia de reactividad podría deberse a la obligada configuración *S-trans* de la imina **42** que aleja mucho el nitrógeno piridínico del carbono β reactivo del doble enlace.



Esquema 2.40

Para ampliar el alcance estructural de esta metodología con respecto al nucleófilo, extendimos la reacción a otros reactivos dialquilzinc comerciales, concretamente Et_2Zn y $(n\text{-Bu})_2\text{Zn}$ (Tabla 2.10). Estas especies resultaron mucho más reactivas que el Me_2Zn , pudiendo realizarse las reacciones incluso a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (entradas 3 y 6). Lamentablemente esta mayor reactividad vino acompañada de una menor enantioselectividad, obteniéndose un máximo de 60% ee en la adición de Et_2Zn (entrada 3) y del 40% ee (entrada 5) en la adición de $(n\text{-Bu})_2\text{Zn}$. En ambos casos los productos de adición **43** y **44** se obtuvieron con excelente rendimiento químico y estereoselectividad Z.

139. La cetimina **42**, derivada de la 4-cromona, se sintetizó empleando las condiciones de reacción anteriormente descritas para la síntesis N-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas.

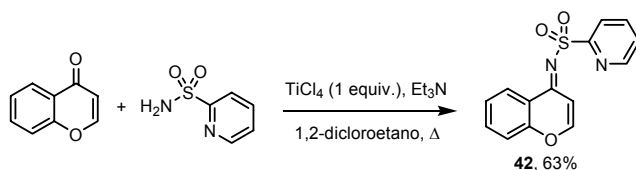
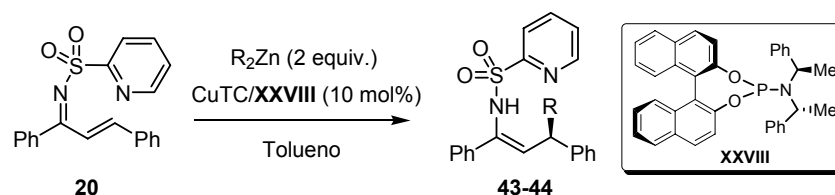


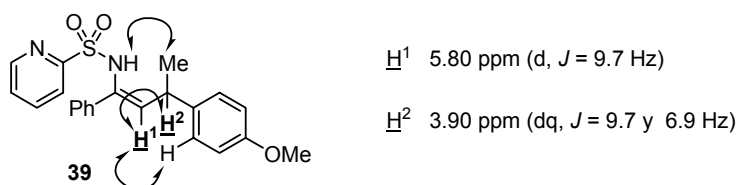
Tabla 2.10 Alcance estructural de la reacción catalizada por CuTC/XXVIII


Entrada	R	T (°C)	Tiempo	Prod	Z/E	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Et	-20	15 min	43	98/2	94	24
2	Et	-40	25 min	43	98/2	90	48
3	Et	-78	60 min	43	98/2	89	60
4	<i>n</i> -Bu	-20	4.30 h	44	98/2	90	27
5	<i>n</i> -Bu	-40	30 min	44	98/2	87	40
6	<i>n</i> -Bu	-78	60 min	44	98/2	85	37

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC.

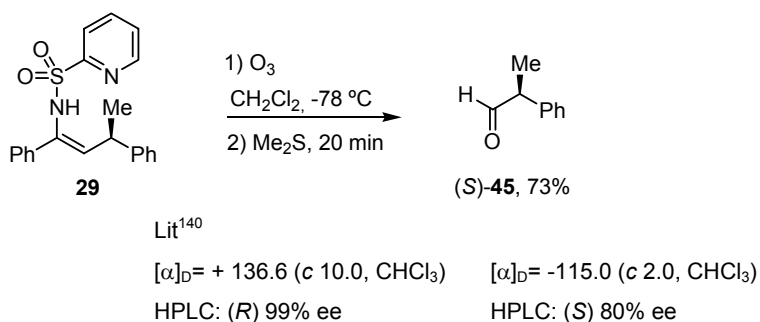
2.6.4 Asignación estereoquímica de los productos de adición conjugada

La naturaleza enamínica de los productos de adición conjugada se estableció fácilmente por RMN y espectrometría de masas, siendo características las señales de ¹H-RMN correspondientes al protón olefínico (H¹ doblete, 5.80 ppm) y al protón de la posición bencílica (H² doble cuartete, 3.90 ppm). Por otra parte, la estereoquímica Z del producto mayoritario de la adición conjugada se determinó de manera inequívoca mediante experimentos NOESY. Así, la presencia de un NOE fuerte entre el NH y el metilo en el producto **39** resultó determinante para su asignación. En la figura 2.7 se representa la multiplicidad y desplazamientos químicos de los protones más representativos, así como los NOE críticos observados.

**Figura 2.7**

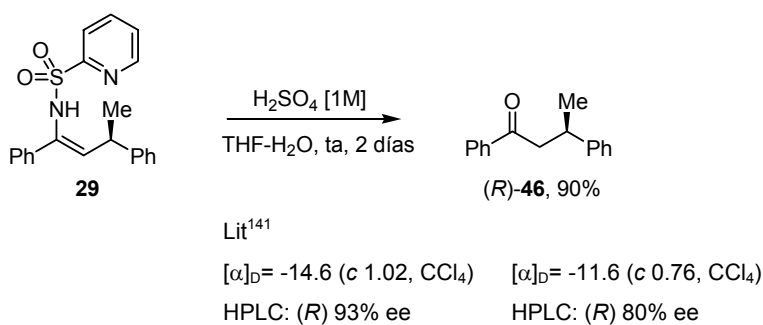
Por último, la configuración absoluta de las *N*-sulfonil enaminas resultantes de la adición conjugada se estableció mediante correlación química con productos quirales

conocidos y comparación de sus valores de rotación óptica con los descritos en la bibliografía. Así, el producto **29** se transformó en el (S)-2-fenilpropanal (**45**) mediante reacción de ozonolisis (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

Por otra parte, la configuración (R) del producto **29** pudo corroborarse mediante hidrólisis en medio ácido de la correspondiente sulfonil enamina (H₂SO₄ 1 M en THF-H₂O), obteniéndose la cetona conocida (R)-1,3-difenilbuten-1-ona¹⁴¹ (**46**) (Esquema 2.42).



Esquema 2.42

140. S. L. Abidi, J. L. Wolfhagen, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 433.

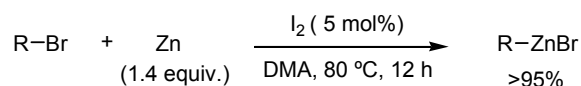
141. T. J. Leitereg, D. J. Cramb, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011.

2.7.- ALQUILACIÓN DE *N*-SULFONIL IMINAS CON BROMUROS DE ALQUILZINC

Como se ha mencionado anteriormente, otro de nuestros objetivos iniciales consistía en el desarrollo de un método general de alquilación de iminas compatible con una amplia variedad de grupos funcionales. Ante la dificultad que entraña la preparación de reactivos de dialquilzinc funcionalizados, decidimos dirigir nuestra atención hacia los haluros de alquilzinc, mucho más fáciles de preparar y en muchos casos comercialmente asequibles. La menor nucleofilia de estos reactivos no debería ser una barrera infranqueable dada la excepcional reactividad mostrada por las *N*-sulfonil iminas con un grupo coordinante apropiado.

2.7.1 Síntesis de los bromuros de alquilzinc

Aunque la mayoría de los haluros de alquilzinc empleados en este estudio son comerciales, estos reactivos pueden prepararse además fácilmente siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía⁶⁵, consistente en la reacción catalizada por yodo de un bromuro de alquilo con zinc finamente dividido en DMA a 80 °C (Esquema 2.43). Los productos así obtenidos son bastante estables pudiendo almacenarse bajo atmósfera inerte en disolución en la nevera durante semanas. En varios casos se ha comprobado que se obtienen resultados idénticos utilizando un reactivo comercial o el mismo preparado en el laboratorio.



Esquema 2.43

La pureza y, por tanto, la concentración de la disolución del bromuro de alquilzinc obtenida se puede determinar por un experimento de resonancia de protón no deuterada¹⁴².

65. Para un método referible de preparación de RZnBr, véase: S. Hou, *Org. Lett.* **2003**, 5, 423.

142. La total formación del bromuro de alquilzinc se puede determinar por un simple experimento de ¹H-RMN de la propia disolución del bromuro de alquilzinc sin la necesidad de emplear un disolvente deuterado. Ajustando el Lock como DMSO deuterado se puede observar la desaparición de las señales correspondientes al bromuro de alquilo de partida y aparición de las señales del bromuro de alquilzinc por debajo de 0 ppm.

2.7.2 Reacción modelo: optimización de los parámetros de reacción

Para realizar los estudios de optimización se eligió como reacción modelo la adición de *n*HexZnBr (2 equivalentes) a iminas derivadas del benzaldehído en presencia de Cu(OTf)₂ (10 mol%) como catalizador, en diclorometano a temperatura ambiente.

a) Evaluación de la influencia del grupo sulfonilo

Igual que habíamos hecho anteriormente en las adiciones conjugadas de R₂Zn a N-sulfonil iminas α,β-insaturadas, decidimos comenzar el estudio evaluando el efecto de la naturaleza del grupo sulfonilo sobre el nitrógeno imínico. La Tabla 2.11 recoge los resultados obtenidos utilizando una amplia variedad de grupos aromáticos y heteroaromáticos con diferentes propiedades estéricas, electrónicas y coordinantes.

Tabla 2.11 Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo

Entrada	R	Imina	Tiempo	Prod.	Rdto (%) ^a
1	4-Tol	1	12 h	-	-
2	2-tiofenil	8	12 h	-	-
3	NMe ₂	9	12 h	-	-
4	2-piridil	10	5 min	47	97
5	<i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	11	12 h	-	-
6	<i>o</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	12	12 h	-	-
7	8-quinolil	13	15 min	48	80

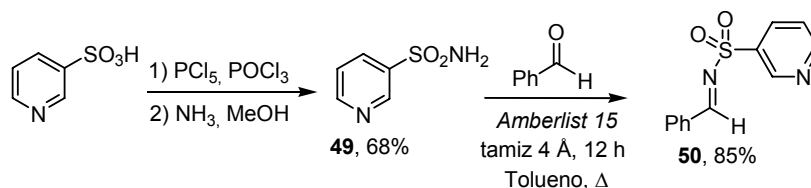
^a En producto puro tras cromatografía en columna

Cuando la reacción se llevó a cabo con la *N*-tosil imina **1** no se observó reacción alguna después de 12 h, aislándose los productos de hidrólisis de la imina (benzaldehído + *p*-toluenosulfonamida) tras tratamiento acuoso de la mezcla de reacción (entrada 1). Idéntico resultado se observó con la *p*-nosil y *o*-nosil iminas **11** y **12**, a pesar de que la presencia de un grupo fuertemente atractor de electrones les convierte es sustratos electrónicamente más activados en procesos de adición nucleófila (entrada 5 y 6).

La *N*-(2-tiofenil)sulfonyl imina **8** y la *N*-(*N,N*-dimetilamino)sulfonyl imina **9**, portadoras de heteroátomos potencialmente coordinantes, tampoco mostraron reactividad frente a la adición de bromuro de *n*-hexilzinc catalizada por Cu(OTf)₂ (entradas 2 y 3, respectivamente). Esta falta de reactividad no nos resultó sorprendente ya que estos grupos tampoco habían resultado eficaces en la reacción de adición conjugada de R₂Zn.

Por el contrario, la 2-piridilsulfonyl imina **10** y la 8-quinolilsulfonyl imina **13** se comportaron como excelentes electrófilos en esta reacción, proporcionando exclusivamente los correspondientes productos de adición **47** y **48** con muy buenos rendimientos (97% y 80%, respectivamente) en tan sólo 5-15 minutos (entradas 4 y 7).

El incremento espectacular de la reactividad de las iminas **10** y **13** indica claramente el papel crucial ejercido por el átomo de nitrógeno heterocíclico, que se encuentra en una posición adecuada para su quelación con el metal y con el nitrógeno imínico. Para comprobar este aspecto y descartar que la alta reactividad observada fuera debida a factores electrónicos, se preparó la 3-piridilsulfonamida (**49**) a partir del ácido 3-piridinossulfónico comercial mediante formación del cloruro intermedio¹⁴³ y reacción con amoníaco en metanol (Esquema 2.44). La condensación de la sulfonamida **49** con benzaldehído en las condiciones habituales de síntesis de *N*-sulfonyl aldiminas proporcionó la *N*-(3-piridil)sulfonyl imina **50** con un 85% de rendimiento (Esquema 2.44).

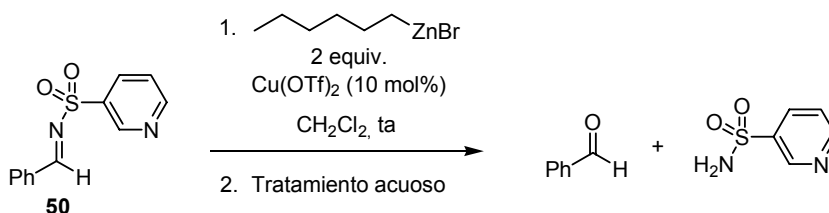


Esquema 2.44

La *N*-(3-piridil)sulfonyl imina **50** es isómera de **10** por lo que presenta características electrónicas y estéricas muy similares. Sin embargo, la posición *meta* del átomo de nitrógeno con respecto al grupo sulfonyl hace imposible la formación de especies en las que el átomo metálico pudiera coordinar simultáneamente a los átomos de nitrógeno imínico y piridínico. En concordancia con esta hipótesis, cuando se sometió la imina **50** a las condiciones de reacción descritas en la Tabla 2.11 no se observó evolución alguna tras 12 h de reacción, aislándose los correspondientes

143. E. J. Corey, G. H. Posner, R. F. Hatkinson, A. K. Wingard, D. J. Halloran, D. M. Radzik, J. J. Nash, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 389

productos de hidrólisis tras tratamiento acuoso de la mezcla de reacción (Esquema 2.45).

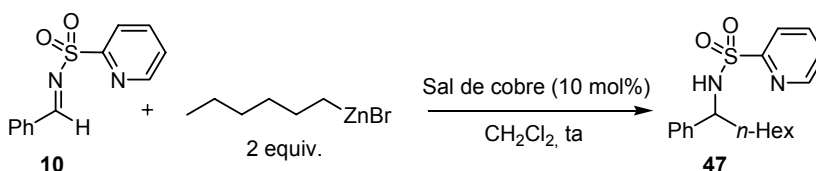


Esquema 2.45

b) Importancia de la catálisis de cobre

Una vez demostrada la superioridad del grupo 2-piridilsulfonilo se decidió hacer un pequeño estudio sobre la naturaleza de la fuente de cobre, utilizando como reacción modelo la adición de bromuro de *n*-hexilzinc a la imina **10** (Tabla 2.12).

Tabla 2.12 Evaluación de la fuente de cobre



Entrada	Cobre	Tiempo (min)	Rdto (%) ^a
1	-	480	64
2	Cu(OTf) ₂	5	97
3	CuTC	5	93
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	5	94

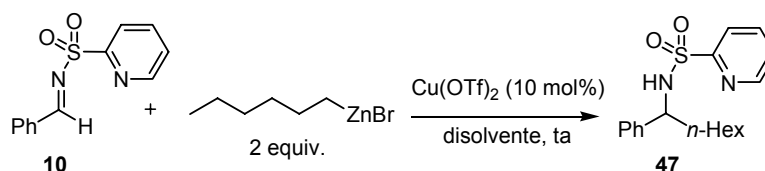
^a En producto puro tras cromatografía en columna

En primer lugar hay que destacar que nuevamente la elevada reactividad de esta imina permite la adición del reactivo organometálico incluso en ausencia de catalizador de cobre, aunque la reacción en estas condiciones es mucho más lenta (8 h a temperatura ambiente, entrada 1) y el rendimiento decae significativamente (del 97% al 64%) debido a la hidrólisis parcial de la imina. También es muy destacable que las distintas sales de cobre(I) y cobre(II) ensayadas condujeron a resultados prácticamente idénticos, proporcionando en todos los casos el producto de adición **47** con rendimientos del 93-97% tras sólo 5 minutos de reacción (entradas 2-4).

c) Optimización de las condiciones de reacción

Se estudió también el efecto del disolvente de la reacción, evaluándose tanto disolventes coordinantes como no coordinantes en la reacción de **10** con bromuro de *n*-hexilzinc. Así, a diferencia de la naturaleza de la sal de cobre, que apenas afecta a la reactividad, el papel del disolvente es crítico en la reactividad del proceso (Tabla 2.13).

Tabla 2.13 Evaluación del efecto del disolvente



Entrada	Disolvente	Tiempo (min)	Rdto (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	5	97
2	DCE	5	95
3	Tolueno	15	69
4	Et ₂ O	12 h	-
5	THF	12 h	-
6	CH ₃ CN	12 h	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna

Al igual que se observó en la reacción de adición conjugada, el empleo de disolventes coordinantes tales como Et₂O, THF o CH₃CN inhibe la reacción (entradas 4 y 6), mientras que el diclorometano y el dicloroetano proporcionaron una excelente y similar reactividad (entradas 1 y 2). La menor eficacia observada en tolueno puede deberse, al menos en parte, a que la imina **10** es sólo parcialmente soluble en este disolvente (entrada 3).

El drástico incremento de reactividad observado en presencia de un 10 mol% de una sal de cobre nos impulsó a investigar hasta qué punto podría reducirse la carga catalítica manteniendo los tiempos de reacción en niveles aceptables. Este estudio se llevó a cabo utilizando el bromuro de 3-pentilzinc en presencia de Cu(OTf)₂ como catalizador (Tabla 2.14).

Tabla 2.14 Evaluación de la carga catalítica

O=S(=O)(c1ccncc1)N=Cc2ccccc2 + Br[Zn]C(C)CC
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{\text{Cu(OTf)}_2 \text{ (X mol\%)}}$
O=S(=O)(c1ccncc1)NC(Cc2ccccc2)CC

10 2 equiv. **51**

Entrada	Imina 10	Carga catalítica (X)	Tiempo	Rdto (%) ^a
1	0.2 mmol, 49.6 mg	5 mol%, 3.60 mg	5 min	92
2	2 mmol, 492.0 mg	1 mol%, 7.60 mg	15 min	90
3	4 mmol, 984.0 mg	0.1 mol%, 1.44 mg	75 min	77
4	0.2 mmol, 49.6 mg	0 mol%, 0.0 mg	4.5 h	66

^a En producto puro tras cromatografía en columna

El descenso de la carga catalítica del 10 mol% a 5 mol% (entrada 1) o incluso a 1 mol% (entrada 2) en la adición del bromuro de 3-pentilzinc a la imina **10** apenas afectó al tiempo de reacción (5-15 min) o al rendimiento (90-92%). Llevando al límite la reducción de la cantidad de catalizador, la adición del bromuro de 3-pentenilzinc a la imina **10** (984.0 mg, 4 mmol) empleando tan sólo 0.1 mol% de Cu(OTf)₂ (relación molar sustrato/catalizador S/C = 1000), condujo al producto **51** con un 77% de rendimiento en 75 minutos de reacción. La misma reacción en ausencia del catalizador de cobre fue mucho más lenta, proporcionando el producto **51** con un 66% de rendimiento tras 4.5 horas de reacción, observándose en el crudo de reacción la hidrólisis parcial de la imina de partida.

2.7.3 Alcance estructural

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, decidimos examinar el alcance estructural tanto en la sustitución en el bromuro de alquilzinc como en el sustrato imínico. Con objeto de no tener que consumir una gran cantidad de imina y evitar pesar cantidades de catalizador inferiores a 3-4 mg, este estudio se llevó a cabo empleando un 5 mol% de catalizador, lo que permite realizar los ensayos cómodamente a escala de 0.2 mmol de imina en presencia de 3.6 mg de Cu(OTf)₂ (5 mol%).

a) Sustitución en el reactivo organocínquico

Para demostrar la alta reactividad observada en la adición de RZnBr, la imina **10** se enfrentó a una amplia variedad de bromuros de alquilzinc con distinto patrón de sustitución y grado de funcionalización. Los resultados se recogen en la Tabla 2.15.

Tabla 2.15 Sustitución en el bromuro de alquilzinc

Entrada	R	Tiempo (min)	Prod	Rdto (%) ^a
1		5	47	93
2		5	52	88
3		5	51	92
4		5	53	81
5	<i>t</i> -Bu	12 h	-	-
6		5	54	90
7		10	55	84
8		5	56	92
9		5	57	95
10		10	58	88
11		10	59	90
12		5	60	90
13		10	61	82

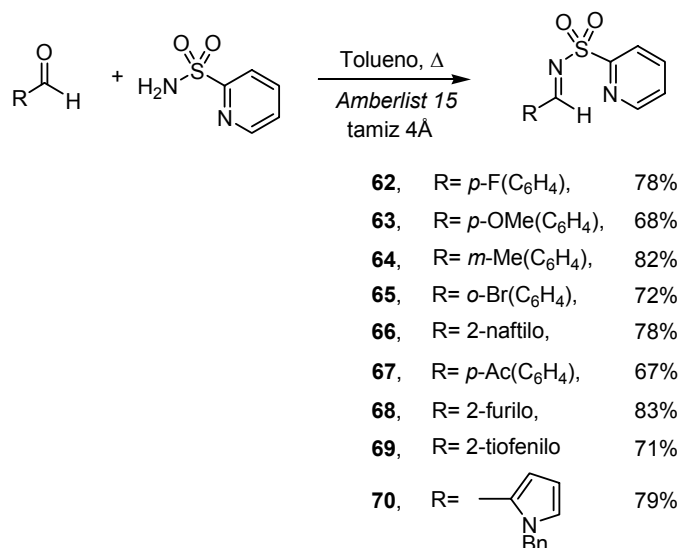
^a En producto puro tras cromatografía en columna

La reacción fue muy eficaz con los doce bromuros de alquilzinc primarios y secundarios ensayados, obteniéndose en todos los casos los correspondientes

derivados de fenilalquilaminas en menos de 10 minutos de reacción con rendimientos típicamente dentro del intervalo 80-90%. La única excepción a esta tendencia general se encontró en el caso del reactivo estéricamente más impedido bromuro de *tert*-butilzinc, que no produjo reacción alguna tras 12 horas (entrada 5). Otro aspecto muy relevante de la Tabla 2.15 es la tolerancia de la reacción a la presencia de una gran diversidad de grupos funcionales en el reactivo organocínquico, tales como alquenos, éteres, acetales, derivados halogenados, ésteres, nitrilos (entradas 6-12) o incluso una unidad de indol con un grupo NH ácido (entrada 13). Es importante destacar que muchos de estos grupos funcionales no son compatibles con otras especies alquilantes organometálicas como los reactivos de Grignard o los organolíticos.

b) Sustitución en el sustrato imínico

Dentro del estudio del alcance estructural del proceso, estudiamos a continuación el efecto de la sustitución en el anillo aromático de la N-sulfonil aril imina. Para ello se prepararon una amplia variedad de 2-piridilsulfonil iminas aromáticas y heteroaromáticas siguiendo el mismo procedimiento empleado en la síntesis de las iminas **8-13** (véase apartado 2.5.1). Los nueve derivados preparados (**62-70**) se obtuvieron con buenos rendimientos (67-83%) como sólidos estables (Esquema 2.46)



Esquema 2.46

Con esta variedad de 2-piridilsulfonil aldiminas se estudió la reacción de adición de diferentes bromuros de alquilzinc, preferentemente funcionalizados.

Tabla 2.16 Alcance estructural en la imina

Entrada	R ¹	R ²	Prod	Rdto (%) ^a
1	<i>p</i> -F(C ₆ H ₄)		71	88
2	<i>p</i> -F(C ₆ H ₄)		72	85
3	<i>p</i> -OMe(C ₆ H ₄)		73	80
4	<i>p</i> -OMe(C ₆ H ₄)		74	83
5	<i>m</i> -Me(C ₆ H ₄)		75	84
6	<i>o</i> -Br(C ₆ H ₄)		76	87
7	2-naftilo		77	91
8	2-naftilo		78	89
9	2-furilo		79	92
10	2-furilo		80	90
11	2-tiofenilo		81	80
12			82	68 ^b

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b tras 3 h de reacción

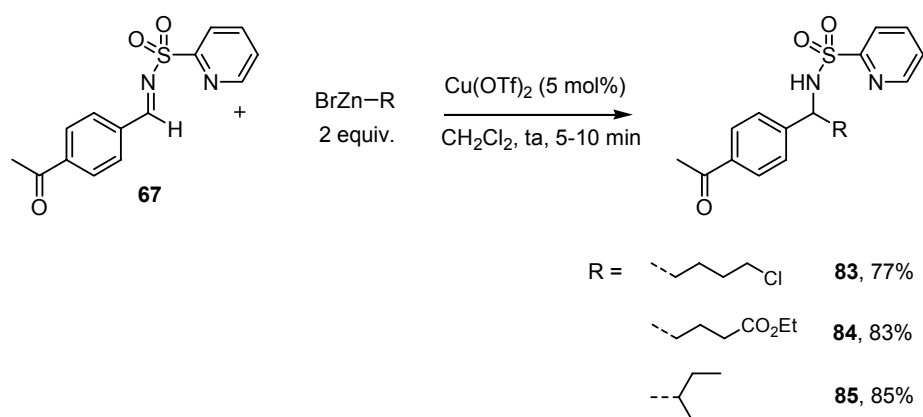
Según puede observarse en la Tabla 2.16, aril iminas con sustituyentes atractores o dadores de electrones en posiciones *orto*, *meta* o *para* participan eficazmente en la reacción, sin que se observen cambios significativos en la reactividad o formación significativa de subproductos (entradas 1-8, rendimientos 80-91%).

La reacción es igualmente compatible con la presencia de grupos heteroaromáticos en la imina, tales como el 2-furilo (entradas 9 y 10), 2-tiofenilo (entrada 11) o *N*-bencil-2-pirrólo (entrada 12). En este último caso la presencia de un grupo protector en el nitrógeno pirrólico resultó crítica, al no observarse evolución con el derivado que presenta el NH libre. Adicionalmente, el fuerte carácter dador de

electrones de este grupo hace que la imina sea menos electrófila, precisándose 3 horas para completar la reacción con bromuro de ciclohexilzinc. A pesar de esta menor reactividad el producto de adición se aisló con un 68% de rendimiento.

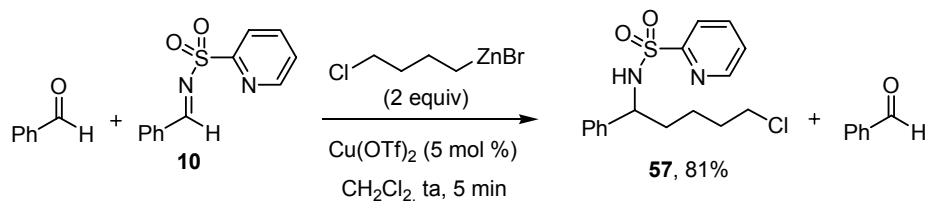
2.7.4 Quimioselectividad de la reacción frente a aldehídos y cetonas

Con objeto de estudiar la quimioselectividad de esta reacción respecto a la presencia de grupos carbonilo, se preparó la 2-piridilsulfonil imina del 4-acetilbenzaldehído (**67**). Cuando dicha imina se enfrentó a diferentes bromuros de alquilzinc bajo las condiciones óptimas de reacción se observó exclusivamente el ataque del organocínico al grupo C=N de la imina, no detectándose en ningún caso por ^1H -RMN en el crudo de reacción el producto de ataque al carbonilo (Esquema 2.47).



Esquema 2.47

Cabe destacar que la síntesis de **83** y **84** ilustra la completa quimioselectividad frente a dos grupos funcionales sensibles como son una cetona y un cloruro primario (**83**) o una cetona y un éster (**84**). Animados por esta elevada selectividad decidimos evaluar la quimioselectividad frente a aldehídos. Para ello diseñamos un experimento de competencia enfrentando el bromuro de 4-clorobutilzinc (2 equiv) a una mezcla equimolar (1 equiv) de benzaldehído y su correspondiente *N*-(2-piridil)sulfonil imina (**10**) en las condiciones habituales de reacción (Esquema 2.48). Tras cinco minutos se obtuvo como único producto de reacción el correspondiente a la adición a la imina **57**, recuperándose el benzaldehído inalterado. Este resultado pone claramente de relieve la excepcional reactividad que el grupo 2-piridilsulfonilo confiere al grupo imino.



Esquema 2.48

2.7.5 Bromuros de alquilzinc en la reacción de adición conjugada a iminas α,β -insaturadas

Habiendo desarrollado previamente un método eficaz para la adición conjugada asimétrica de reactivos dialquilzinc a iminas α,β -insaturadas derivadas de chalcona, exploramos a continuación la reactividad de los bromuros de alquilzinc frente a estos sustratos. En el caso de producirse eficazmente la reacción de adición conjugada, la mayor versatilidad de los RZnBr permitiría ampliar la variedad estructural del sustituyente alquilo en los productos resultantes, anteriormente restringidos a Me, Et y *n*-Bu.

La reacción de la N -(2-piridil)sulfonyl imina de la chalcona (**20**) con varios bromuros de alquilzinc en las condiciones previamente optimizadas para la reacción de adición 1,2 condujo limpiamente y en tan sólo 5-10 minutos a los correspondientes productos de adición conjugada, sin observarse trazas de los correspondientes productos de adición 1,2 (Tabla 2.17). Las N -sulfonyl enaminas β -alquiladas se aislaron con excelentes rendimientos (88-95%) y elevadas estereoselectividades (*Z*)¹⁴⁴ (entradas 1-3), excepto en el caso del reactivo secundario más voluminoso 3-pentilzinc, que proporcionó **89** como una mezcla diastereoisomérica *Z/E* = 75/25.

144. La estereoquímica *Z* de la N -sulfonyl enamina mayoritaria fue asignada por analogía con el correspondiente producto de adición de Me_2Zn , que se determinó por experimentos NOE.

Tabla 2.17 Sustitución en el bromuro de alquilzinc en la reacción de adición conjugada

c1ccc(cc1)/C(=N/S(=O)(=O)c2ccncc2)/C=C/c3ccccc3 (20) + BrZn-R (2 equiv.) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{\text{Cu(OTf)}_2 (5 \text{ mol}\%)}$ c1ccc(cc1)/C(=N/S(=O)(=O)c2ccncc2)/C=C(C(R)C)c3ccccc3

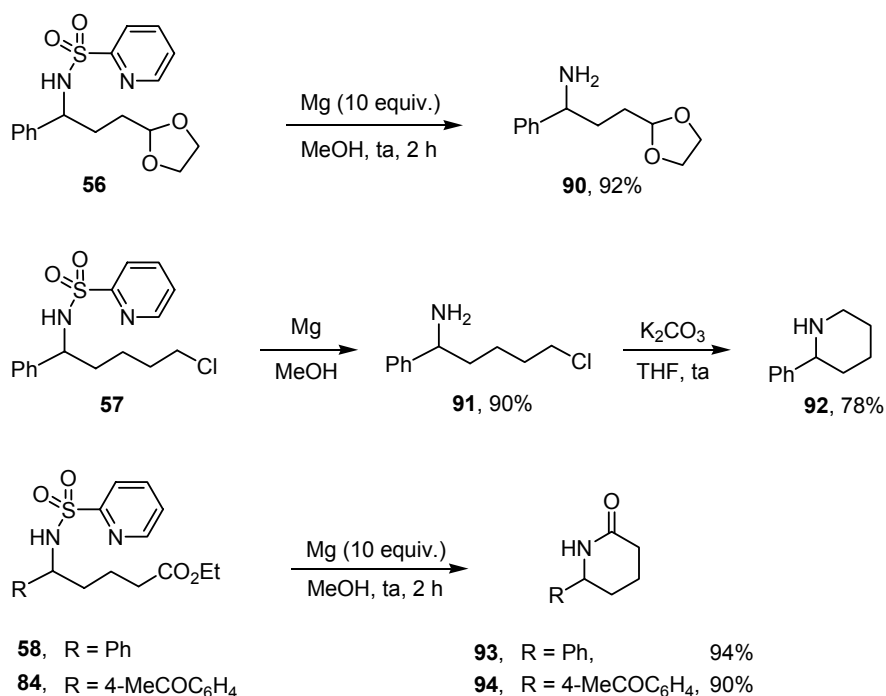
Entrada	R	Tiempo (min)	Prod	Z/E ^b	Rdto (%) ^a
1		5	86	88/12	93
2		10	87	95/5	92
3		5	88	95/5	95
4		5	89	75/25	88

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinados por ¹H-RMN del crudo de reacción

2.7.6 Eliminación de grupo sufonilo: aplicaciones sintéticas

Otra de las grandes ventajas que conlleva el empleo del grupo 2-piridilsulfonilo es la fácil desprotección de las sulfonamidas resultantes¹⁴⁵. La eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo de los productos de adición se efectuó fácilmente mediante tratamiento con Mg metal (10 equiv) en metanol a temperatura ambiente. Las correspondientes aminas primarias se obtuvieron así con excelentes rendimientos (90-94%), destacando la elevada tolerancia de este procedimiento a la presencia de grupos funcionales sensibles como acetales, haluros, cetonas o ésteres (Esquema 2.49).

145. C. S. Pak, D. S. Lim, *Synth. Commun.* **2001**, 2209.



Esquema 2.49

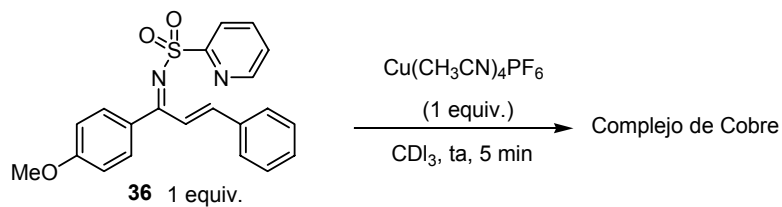
La riqueza funcional de los productos desprotegidos permite un rápido acceso a esqueletos nitrogenados de alto valor sintético y presentes en numerosos alcaloides como piperidinas o 2-piperidonas tras una simple ciclación posterior. Así, la cloroamina libre **91** se transformó en la piperidina **92** con un 78% de rendimiento tras su tratamiento con K₂CO₃. Por otra parte, en el caso de los ésteres **58** y **59**, las correspondientes aminas obtenidas tras la desprotección del grupo 2-piridilsulfonilo experimentaron *in situ* la reacción de ciclación a las lactamas **93** y **94** (94 y 90%, respectivamente).

2.8.- INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

a) Estudios de ¹H-RMN

Para obtener alguna pista mecanística sobre el papel clave ejercido por el grupo 2-piridilsulfonilo en la reacción de adición de compuestos organocínicos a iminas catalizada por cobre, decidimos estudiar la posible formación de complejos de cobre con la imina. Experimentalmente se había observado que tras la adición de la 2-piridilsulfonil imina **36** sobre una suspensión de Cu(CH₃CN)₄PF₆ se producía de manera prácticamente inmediata una completa disolución de la fuente de cobre con

formación de un intenso color rojo (Esquema 2.50). Este presunto complejo de cobre pudo estudiarse por ^1H -RMN. Los espectros de ^1H -RMN obtenidos de la imina **36** antes y después de la formación del complejo con la sal de cobre se muestran superpuestos en la Figura 2.8.



Esquema 2.50

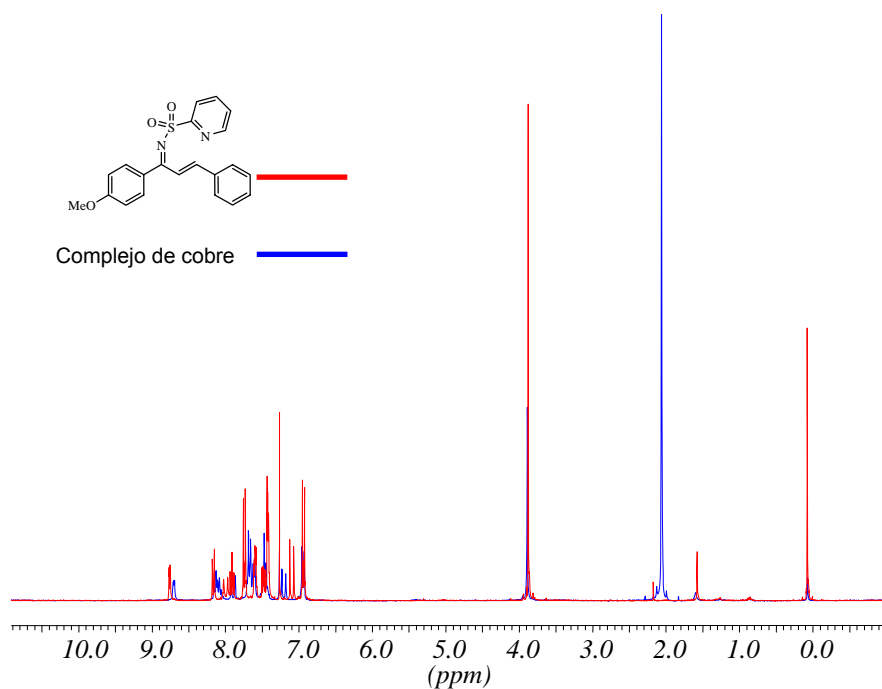


Figura 2.8a

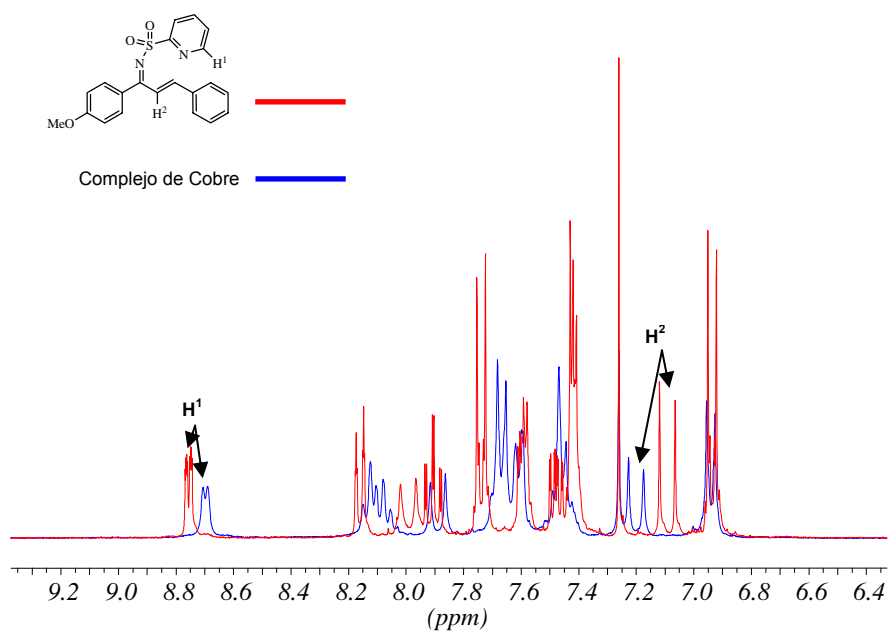


Figura 2.8b

La conclusión más significativa de este estudio de ^1H -RMN es que tras la reacción con la sal de cobre se obtiene limpiamente un único complejo metálico, como lo demuestra la formación de un solo juego de señales. En la figura 2.8b se muestra la ampliación correspondiente a la franja aromática y olefínica, siendo especialmente significativo en el espectro del complejo de cobre el apantallamiento observado en el protón H^1 del anillo de piridina y el desapantallamiento observado en el protón olefínico H^2 . Este comportamiento en ^1H -RMN sugiere la formación de un complejo en el que el átomo de cobre estuviera coordinado, al menos, con el nitrógeno piridínico.

Asumiendo que el sustrato se coordina con el cobre de forma bidentada podrían existir dos tipos de coordinación posibles¹⁴⁶: una de tipo N,O donde el cobre se encontraría asociado al nitrógeno piridínico y a uno de los oxígenos sulfonílicos, o una coordinación N,N en la que el cobre estaría unido ambos nitrógenos (piridínico e imínico).

146. G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561.

El grupo de Toru^{41a} ha realizado recientemente cálculos teóricos, empleado el método Gaussian 03¹⁴⁷ HF/ 3-21+G*, sobre la posible coordinación de la 2-piridilsulfonil imina del benzaldehído (**10**) con un complejo de cobre(II)-bisoxazolina (Figura 2.9).

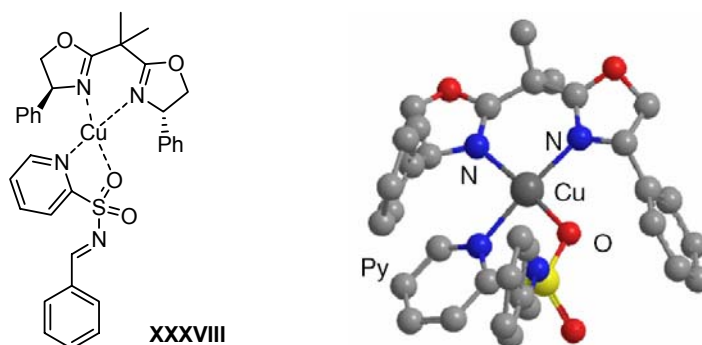


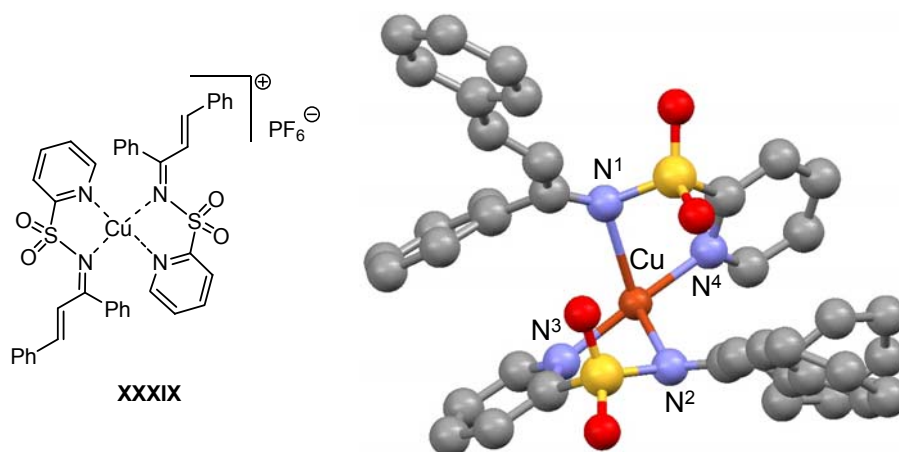
Figura 2.9

Estos autores sugieren la estructura **XXXVIII** como la más estable para este complejo. En ella la coordinación favorecida sería de tipo N,O a través del nitrógeno piridínico y el oxígeno sulfonílico de configuración pro *R*.

b) Estudios de difracción de rayos X

Dado que nuestros datos de ¹H-RMN no eran concluyentes decidimos intentar aislar el complejo de cobre y estudiarlo por difracción de rayos X. Para ello, se trató la imina derivada de la chalcona **20** con una cantidad estequiométrica de Cu(CH₃CN)₄PF₆ en diclorometano. Tras eliminación del disolvente, el sólido rojo obtenido se sometió a diversos intentos de cristalización. Tras varios ensayos infructuosos, fuimos capaces de obtener un microcristal tras cristalización en hexano/Et₂O a -4 °C. En la Figura 2.10 se muestra la estructura de rayos X a partir de uno de los cristales.

- 41a. S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565.
147. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A., Jr. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision C.02*; Gaussian: Wallingford, CT, 2004.

**Distancias:**

Cu-N ¹	2.34 Å
Cu-N ²	2.34 Å
Cu-N ³	1.93 Å
Cu-N ⁴	1.93 Å

Ángulos:

N ¹ -Cu-N ⁴	80.64°
N ¹ -Cu-N ³	107.72°
N ¹ -Cu-N ²	104.60°
N ³ -Cu-N ²	80.64°
N ³ -Cu-N ⁴	166.64°
N ² -Cu-N ⁴	107.77°

Figura 2.10

La estructura del complejo consta de dos moléculas de la imina **20** coordinadas al átomo de cobre(I) a través de los nitrógenos piridínico e imínico. A diferencia de los cálculos propuestos por Toru, esta estructura indica inequívocamente la existencia de una coordinación N,N en lugar de N,O. Por otra parte, este tipo de quelación es la que mejor justifica la extraordinaria reactividad de la agrupación 2-piridilsulfonilimino, ya que la coordinación del átomo metálico a ambos nitrógenos aumentaría el carácter electrófilo del enlace C=N y facilitaría la aproximación del organocínquico al sustrato.

Desde el punto de vista estructural, el átomo de cobre presenta una geometría de pirámide trigonal fuertemente distorsionada con unas distancias de enlace de 1.93 Å con el nitrógeno piridínico y de 2.34 Å con el nitrógeno imínico, lo que indica claramente la mayor fortaleza de la coordinación del cobre con el nitrógeno piridínico. La distancia de 2.34 Å es inusualmente elevada respecto a otras distancias N-Cu

descritas en la bibliografía para otros complejos N,N,N,N -Cu (1.9-2.1 Å)¹⁴⁸, lo que podría estar relacionado con la gran congestión estérica existente en el complejo en torno al cobre. También es significativa la existencia de una interacción tipo “acoplamiento π ” entre el grupo fenilo contiguo a la imina y la unidad de piridina de la segunda imina ($d = 3.57$ Å entre ambos anillos aromáticos).

c) Especulación Mecanística

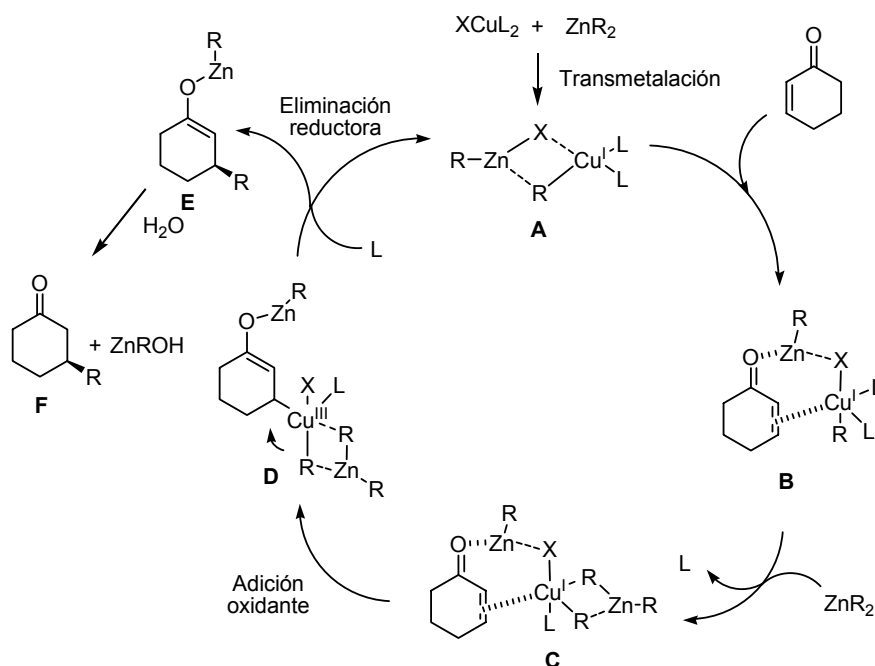
El mecanismo de adición de compuestos organocínicos a enonas catalizado por cobre se ha estudiado exhaustivamente¹⁴⁹. En primer lugar se ha encontrado que las sales de cobre (I) y cobre(II) son igualmente eficaces como catalizador. Por ejemplo, el CuOTf ha demostrado en numerosos procesos poseer una actividad idéntica al Cu(OTf)₂¹⁵⁰. No obstante, el Cu(OTf)₂ ha sido más utilizado debido a que es más estable al aire, al contrario que las sales de Cu^I que son muy sensibles a la oxidación y deben manejarse bajo atmósfera inerte. Este idéntico comportamiento de los catalizadores de Cu^I y Cu^{II} se debe a que el reactivo organocínico promueve en el medio de reacción la reducción de la sal de cobre(II) a cobre(I). Esta formación de complejos de cobre(I) tras la adición de Et₂Zn a complejos de cobre(II) se ha podido observar por resonancia de fósforo de los ligandos quirales unidos al cobre¹⁵¹.

El grupo de Feringa ha propuesto que la especie activa en el ciclo catalítico es un complejo de alquil-Cu^I coordinado a dos moléculas de ligando monodentado (L) o bien a una molécula de un ligando bidentado¹¹⁹. Esta es la razón de que la adición de dos equivalentes (con respecto al metal) de un ligando de fósforo trivalente monodentado (típicamente un fosforamidito) ayude a que la reacción se complete en periodos de tiempo más cortos^{119,152}.

El mecanismo generalmente aceptado (Esquema 2.51) se inicia con la transmetalación entre el compuesto organocínico y la sal de cobre y la formación de

-
148. Para ejemplos recientes de complejos N,N,N,N -Cobre, véase: a) A. Nanthakumar, J. Miura, S. Diltz, C.-K. Lee, G. Aguirre, F. Ortega, J. W. Ziller, P. J. Walsh, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3010. b) Y. Wang, H. Fu, F. Shen, X. Sheng, A. Peng, Z. Gu, H. Ma, J.-S. Ma, J. Yao, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3548. c) B. Macías, M. V. Villa, M. Salgado, J. Borrás, M. González-Álvarez, F. Sanz, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1465.
149. a) H. Zhang, R. M. Gschwind, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6691. b) T. Pfretzschner, L. Kleemann, B. Janza, K. Harms, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6048. c) A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262.
150. A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
151. M. Yan, L.-W. Yang, K.-Y. Wong, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **1999**, 11.
119. B. L. Feringa, M. Pineshi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.
152. A. Alexakis, J. Vastra, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745.

una especie mixta de zinc-cobre **A**, para la que existen evidencias por $^1\text{H-RMN}^{153}$. La complejación de **A** al sustrato α,β -insaturado a través del doble enlace conduce al complejo- π **B**. Entonces una segunda molécula de R_2Zn es capturada por el cobre con la liberación simultánea de uno de los ligandos de su esfera de coordinación, dando lugar a un *cluster* Zn/Cu **C** altamente nucleófilo que evoluciona mediante adición oxidante al doble enlace, formándose un complejo- σ **D** de cobre(III)¹⁵⁴. Finalmente, la eliminación reductora regenera la especie catalítica de cobre y conduce a la formación del enolato de zinc **E**, que tras hidrólisis da lugar a la ciclohexanona β -sustituida **F**.



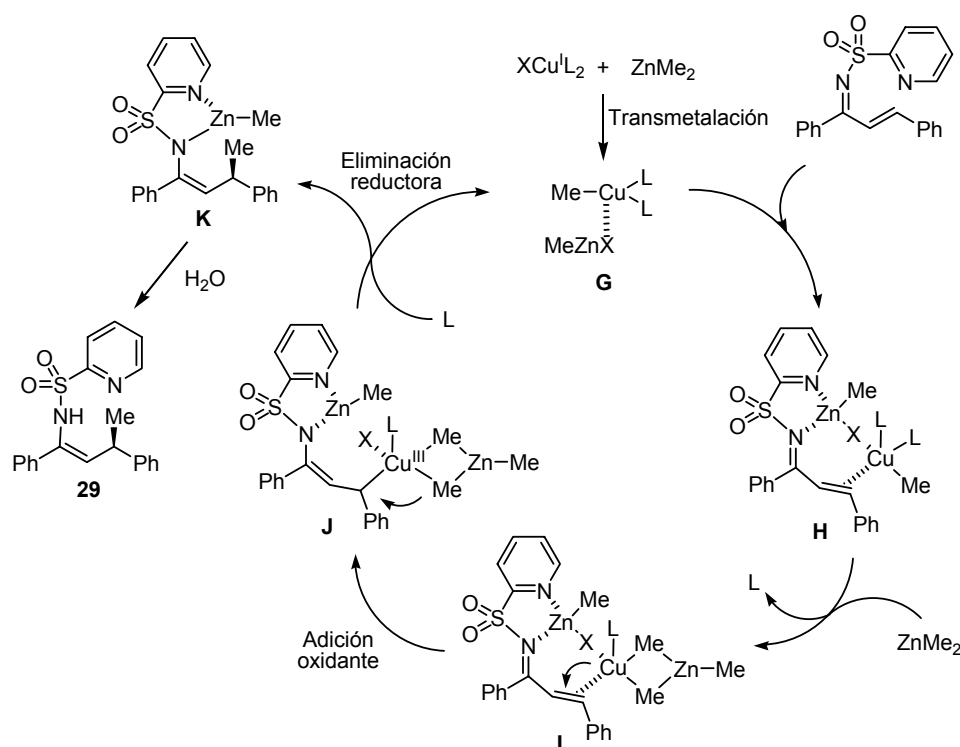
Esquema 2.51

Teniendo en cuenta la coordinación N,N de la imina al metal y los precedentes bibliográficos sobre el mecanismo más probable de las adiciones conjugadas de reactivos organocúpricos a enonas catalizadas por cobre, en el Esquema 2.52 se muestra una hipótesis mecanística para la adición de especies R_2Zn catalizada por cobre a las 2-piridilsulfonil iminas de chalcona.

153. S. R. Harutyunyan, F. López, W. R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103.

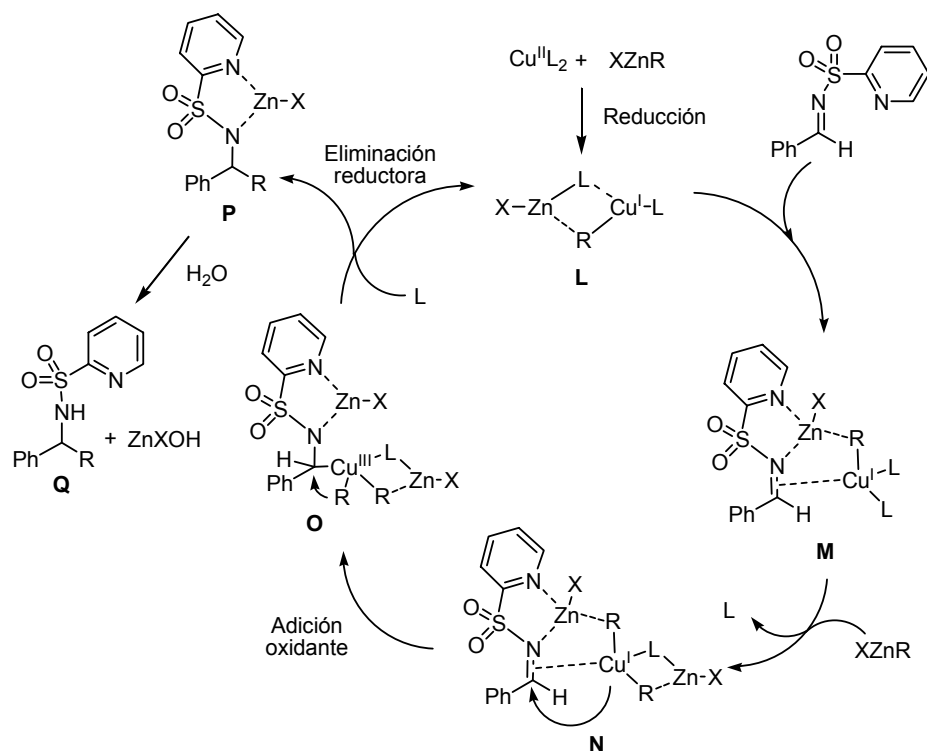
154. Cálculos teóricos predicen la existencia de intermedios de Cu(III) en reacciones de adición y sustitución de dialquilcupratos: A. E. Dorigo, J. Wanner, P. von Ragué-Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 467.

Inicialmente se produciría la transferencia del grupo alquilo desde el compuesto organocúinquico al cobre formando una especie mixta de zinc-cobre **G**, que evolucionaría por la formación de un complejo- π **H** entre el cobre y el doble enlace de la imina α,β -insaturada, donde el nitrógeno imínico y el nitrógeno piridínico se encuentran quelados al zinc formando un ciclo de cinco miembros. La coordinación simultánea del cobre y del zinc deja fijada una configuración pseudo-*cis* en el sistema α,β -insaturado, lo que justificaría la formación de las enaminas de configuración *Z*. A continuación una segunda molécula de Me_2Zn es capturada por el cobre con la liberación simultánea de uno de los ligandos de su esfera de coordinación, lo que podría explicar por qué con ligandos bidentados no se obtienen buenas enantioselectividades. Se forma así un *cluster* Zn/Cu **I** altamente nucleófilo que da lugar a una adición oxidante al doble enlace α,β -insaturado formándose un complejo- σ **J**. Finalmente, la eliminación reductora con la consecuente formación del enlace C-C regenera la especie catalítica de cobre y conduce al enolato **K**, que tras tratamiento en medio acuoso, genera el producto **29**.



Esquema 2.52

Igualmente, se puede proponer un mecanismo similar para la reacción de adición directa de bromuros de alquilzinc a iminas, considerando en el papel crucial del grupo 2-piridilsulfonilo como agente coordinante y asumiendo como primer paso la reducción de Cu^{II} a Cu^{I} promovida por el compuesto organocínquico (Esquema 2.53).



Esquema 2.53

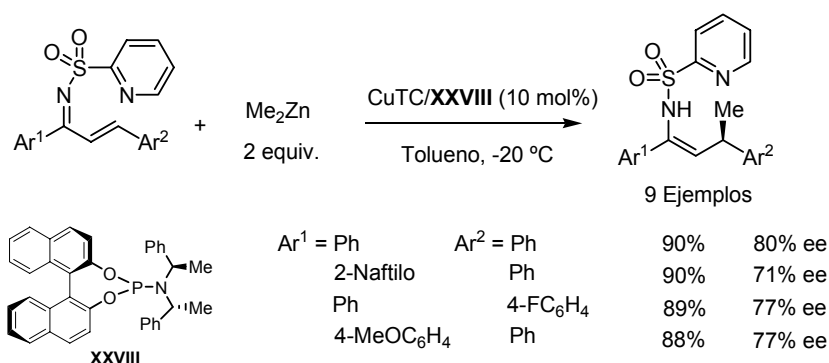
Tras la formación de la especie mixta zinc-cobre **L** se produce la formación de un complejo- π **M** entre el cobre y el doble enlace imínico en el que el átomo de zinc se coordinaría a ambos nitrógenos. Una segunda molécula de XZnR podría interaccionar con el complejo de cobre **M** formándose un *cluster* Zn/Cu **N** altamente nucleófilo, que evoluciona por adición oxidante del cobre al doble enlace imínico, para dar el complejo **O**. Finalmente, tras eliminación reductora y consiguiente formación del enlace C-C se regeneraría la especie catalítica mixta **L** y se liberaría el complejo sulfonamida-Zn **P** que, tras tratamiento en medio acuoso, generaría la 2-piridilsulfonamida final **Q**.

La formulación de este ciclo catalítico en el que participan dos unidades de reactivo organocínquico, podría explicar el hecho de que la reacción de adición transcurre con rendimientos mucho más elevados cuando se emplean dos

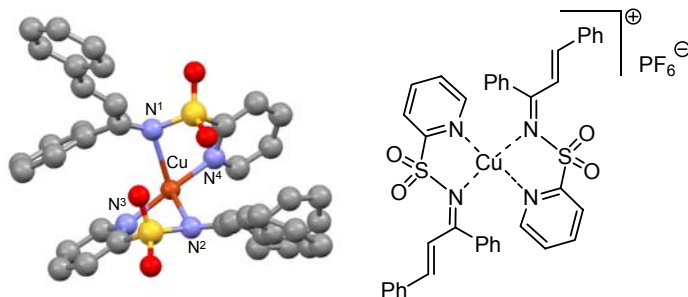
equivalentes de reactivo organocínquico en lugar de uno (en este último caso siempre se observan conversiones parciales).

2.9.- CONCLUSIONES

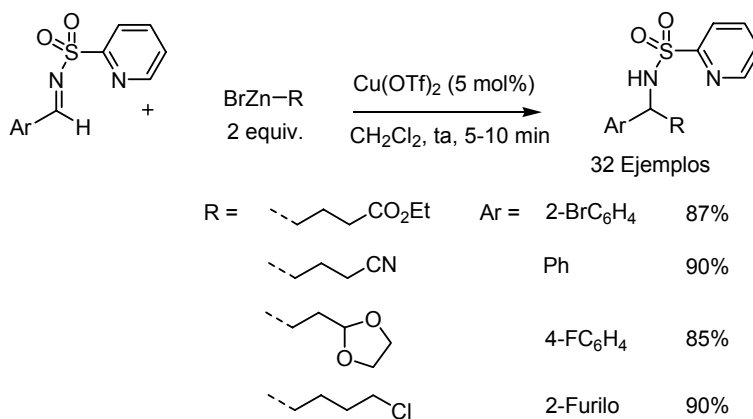
1) Se ha desarrollado la primera variante catalítica asimétrica de adición conjugada de especies organometálicas a iminas α,β -insaturadas. Este procedimiento se basa en la adición de especies de dialquilzinc a *N*-(2-piridil)sulfonil iminas de chalconas catalizada por el sistema CuTC/fosforamidito **XXVIII**, obteniéndose las correspondientes enaminas con buenos rendimientos (72-91%), elevada estereoselectividad *Z* y enantioselectividades de moderadas a buenas (70-80% ee). En este proceso el grupo coordinante 2-piridilsulfonilo juega un papel crucial, ya que con otros tipos de *N*-sulfonil iminas, como *N*-tosil, *N*-2-tiofenil o *N*-(*N,N*-dimetilamino) no se produce reacción alguna.



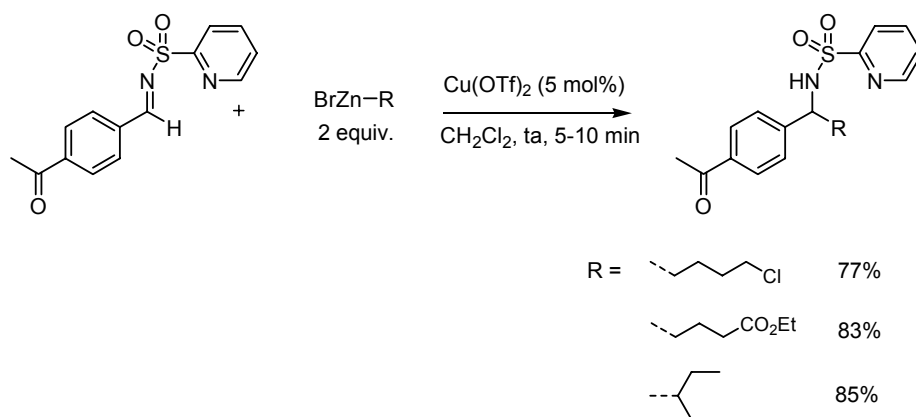
2) Se han obtenido cristales del complejo de la 2-piridilsulfonil imina **20** con Cu(CH₃CN)₄PF₆. La estructura de rayos X de este complejo, en el que dos moléculas de imina actúan como ligandos del Cu^I, demuestra de forma inequívoca el carácter bidentado N,N de la 2-piridilsulfonil imina. Esta quelación N,N con el metal de transición podría explicar la excepcional reactividad de las 2-piridilsulfonil iminas en reacciones de adición de compuestos organocínicos.



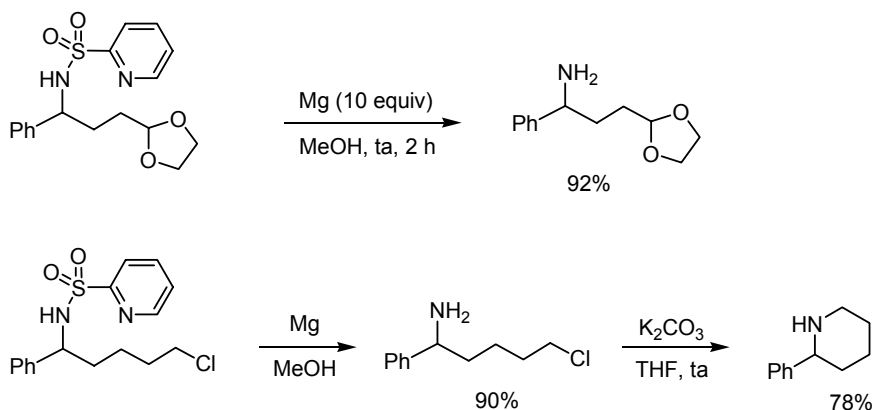
3) Aprovechando la gran reactividad que confiere el grupo 2-piridilsulfonilo, hemos desarrollado un sistema catalítico altamente eficaz [5 mol% Cu(OTf)₂] para la adición directa de bromuros de alquilzinc a iminas. Estos reactivos organocínicos toleran una alta funcionalización tanto en la imina como en el propio reactivo organometálico permitiendo la introducción de grupos funcionalizados muy diversos como ésteres, haluros, nitrilos, acetales, alquenos y éteres con excelentes rendimientos (83-95%).



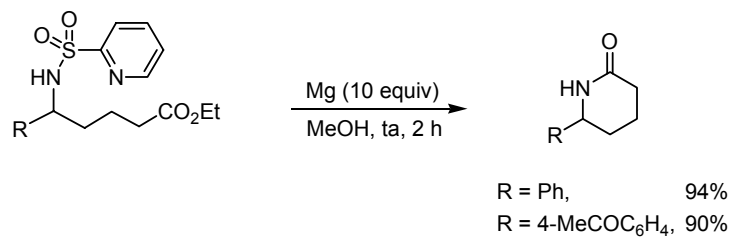
4) La alta quimioselectividad del grupo 2-piridilsulfonilimino ha permitido incluso la alquilación de iminas portadoras de grupos carbonilo.



5) A diferencia del grupo tosilo, la fácil desprotección del grupo 2-piridilsulfonilo en condiciones muy suaves de reacción (Mg, MeOH, ta) permite la obtención de las aminas libres con elevados rendimientos. Este método de desprotección es compatible con la presencia de grupos funcionales lábiles en la molécula como acetales o haluros.



En el caso de la presencia de un grupo éster, el aminoéster resultante experimenta una espontánea reacción de lactamización.

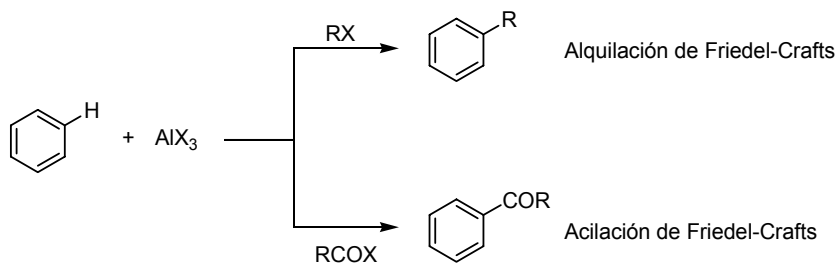


CAPÍTULO 3

Reacción de aza Friedel-Crafts de
N-Sulfonil iminas: Síntesis de Triarilmetanos
no Simétricos

3.1.- INTRODUCCIÓN: LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS

Desde su descubrimiento en 1877 por los Prof. Charles Friedel y James Crafts¹⁵⁵, la reacción entre compuestos aromáticos y haluros de alquilo o cloruros de ácido promovida por ácidos de Lewis (alquilación y acilación de Friedel-Crafts, respectivamente) constituye uno de los métodos básicos de funcionalización de anillos aromáticos y heteroaromáticos con formación de enlaces C-C¹⁵⁶ (Esquema 3.1).



Como consecuencia del enorme interés académico e industrial de este proceso, se ha dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de procedimientos catalíticos (homogéneos y heterogéneos) cada vez más suaves y respetuosos con el medio ambiente, así como a su extensión a otros reactivos electrófilos, tales como epóxidos¹⁵⁷, aldehídos¹⁵⁸, cetonas¹⁵⁸ y alquenos¹⁵⁹. En todos estos casos, desde un punto de vista de economía de átomos, la reacción de Friedel-Crafts tiene un interés

-
155. a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1877, **84**, 1392; b) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1877, **84**, 1450.
156. Revisiones sobre la reacción de Friedel-Crafts: a) G. A. Olah in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, 1963. b) G. A. Olah in *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley, New York, 1973. c) *Organic Synthesis* (Ed., M. B. Smith) McGraw-Hill, New York, 1994, p 1313. d) H. Heaney in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991; Vol. 2, p 733. e) *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery* (Eds.: R. M. Roberts, A. A. Khalaf), Marcel Dekker, New York, 1984. f) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, **43**, 550. g) K. A. Jørgensen, *Synthesis* **2003**, 1117.
157. Véase por ejemplo: a) S. Nagumo, I. Miyoshi, H. Akita, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, **43**, 2223. b) R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. Saleh-Hanna, T. Durst, *Org. Lett.* **2002**, **4**, 695.
158. Ejemplos de reacciones de Friedel-Crafts a aldehídos y cetonas activados: a) M. Soueidan, J. Collin, R. Gil, *Tetrahedron Lett.* **2006**, **47**, 5467. b) M. P. A. Lyle, N. D. Draper, P. D. Wilson, *Org. Lett.* **2005**, **7**, 901. c) Y. Yuan, X. Wang, X. Li, K. Ding, *J. Org. Chem.* **2004**, **69**, 146. d) A. Corma, H. García, A. Moussaif, M. J. Sabater, R. Zniber, A. Redouane, *Chem. Commun.* **2002**, 1058. e) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443. f) N. Gatergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, **122**, 12517. g) A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami, *J. Org. Chem.* **2000**, **65**, 1597.
159. Véase por ejemplo: a) N. Srivastava, B. K. Banik, *J. Org. Chem.* **2003**, **68**, 2109. b) D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. Wai Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 10780.

excepcional por tratarse de un proceso formal de adición en el que todos los átomos integrantes de los reactivos de partida aparecen en el producto final.

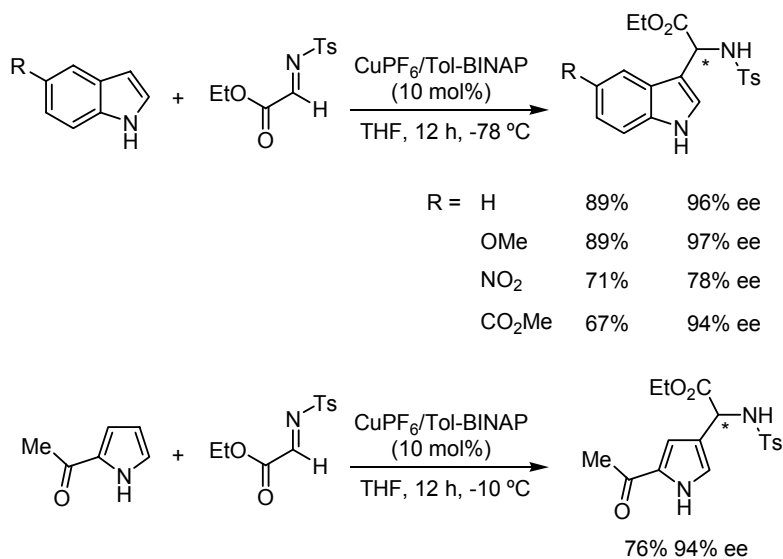
Sin embargo, tuvo que pasar más de un siglo desde el descubrimiento de la reacción por Friedel y Crafts para que se describiera el primer ejemplo de utilización de iminas como electrófilos, proceso que se conoce como reacción de aza Friedel-Crafts (AFC). Este retraso se debe sin duda al pobre carácter electrófilo que poseen las iminas en comparación con otros sistemas π -deficientes, de ahí que los primeros ejemplos de reacción AFC implicaran el empleo de iminas fuertemente activadas como las derivadas del trifluoracetaldehído o iminas de ésteres del ácido glioxálico

A continuación se presentan los precedentes bibliográficos más significativos sobre la reacción AFC existentes al inicio del presente trabajo investigador.

3.1.1 Reacción de Aza Friedel-Crafts de iminas activadas

En 1999 el grupo de Johannsen¹⁶⁰ describió la reacción AFC enantioselectiva de la *N*-tosilimina del glioxalato de etilo con derivados de indol y pirrol en presencia de cantidades catalíticas de un complejo quiral de cobre(I) y Tol-BINAP (5 mol%). Este eficaz sistema catalítico asimétrico constituye el primer ejemplo descrito de reacción AFC con iminas (Esquema 3.2). El indol, así como una variedad de derivados sustituidos en la posición 5, reaccionan limpiamente con la imina dando lugar a los correspondientes derivados de α -aminoácido 3-indolil sustituidos con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (78-97% ee). En cambio, el *N*-metilpirrol proporcionó una mezcla 1:1 de productos de sustitución en C-2 y C-3 del anillo heteroaromático. Esta falta de regiocontrol pudo superarse utilizando el sustrato menos reactivo 2-acetilpirrol, que reacciona muy mayoritariamente por la posición 3 (Esquema 3.2).

160. M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233.

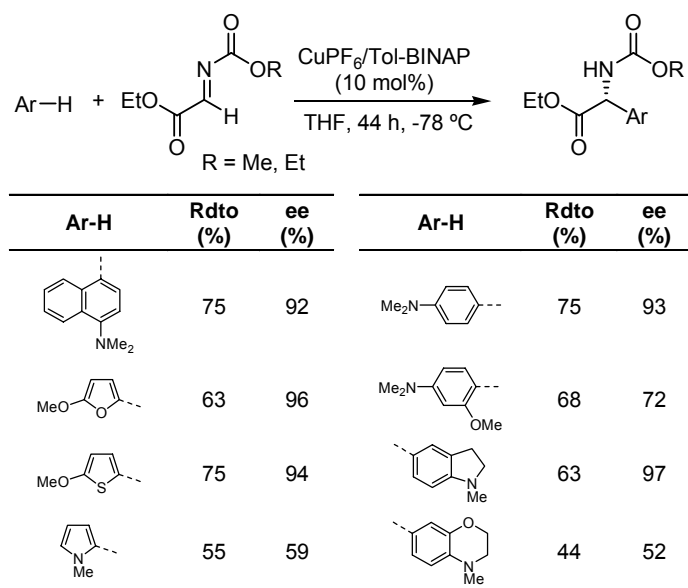


* Configuración absoluta sin determinar

Esquema 3.2

Posteriormente, el grupo de Jørgensen¹⁶¹, utilizando el mismo sistema catalítico y simplemente reemplazando el grupo protector *N*-tosilo por *N*-metilcarbamoilo o *N*-etilcarbamoilo, consiguió ampliar significativamente la generalidad de esta reacción con respecto al nucleófilo aromático. Como se muestra en el Esquema 3.3, la reacción tolera un mayor abanico de compuestos aromáticos y heteroaromáticos, proporcionando los correspondientes derivados de α -aminoácido con rendimientos de moderados a buenos (44-75%) y elevadas enantioselectividades (67-98% ee). La reacción con *N*-metilpirrol resultó menos enantioselectiva (59% ee), aunque transcurrió con completa regioselectividad en la posición 2.

161. a) S. Saaby, X. Fang, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4114.
b) S. Saaby, P. Bayón, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4352.

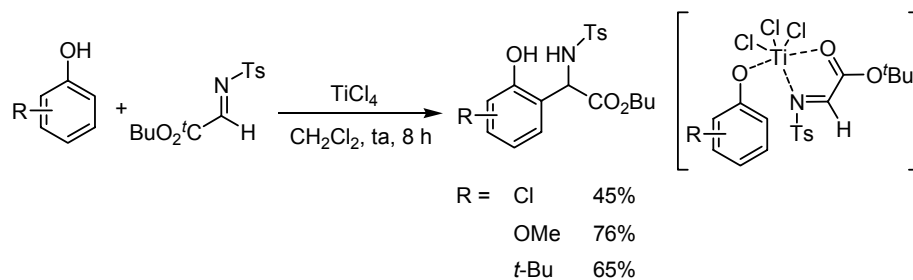


Esquema 3.3

Otra importante mejora con respecto al sistema descrito previamente por Johanssen reside en que la presencia de un grupo protector más lábil sobre el nitrógeno imínico permite la desprotección selectiva de los productos AFC y su posterior transformación en compuestos de interés, lo que resulta esencial desde el punto de vista de la utilidad sintética práctica del método.

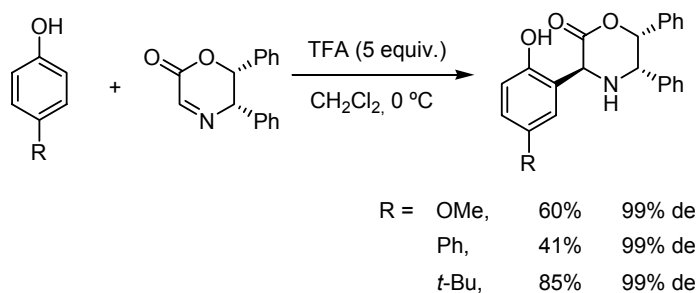
La aparición de estos primeros ejemplos ha desencadenado en los últimos años el desarrollo de un buen número de procedimientos de reacción AFC que aprovechan la elevada reactividad de las iminas derivadas de glioxalatos. Por ejemplo, el grupo de Wang¹⁶² descubrió en 2000 la reacción entre fenoles diferentemente sustituidos y *N*-tosil- α -iminoésteres en presencia de cantidades estequiométricas de TiCl_4 como ácido de Lewis (Esquema 3.4). La reacción de sustitución electrófila tiene lugar exclusivamente en la posición *orto* con respecto al hidroxilo fenólico, independientemente de la naturaleza electrónica del resto de sustituyentes sobre el anillo aromático (Cl, OMe, *t*-Bu, etc), obteniéndose los correspondientes derivados de arilglicina con buenos rendimientos (45-76%). El completo regiocontrol de la reacción se ha atribuido a un efecto director del grupo hidroxilo a través de su coordinación al ácido de Lewis, que a su vez estaría también coordinado al iminoéster, forzando así la aproximación del grupo C=N a la posición *orto* del sistema fenólico.

162. Y.-J. Chen, C.-S. Ge, D. Wang, *Synlett* **2000**, 1429.



Esquema 3.4

El mismo grupo investigador ha descrito posteriormente una adaptación de esta metodología a la síntesis de derivados fenólicos de arilglicina ópticamente puros utilizando iminas cíclicas quirales derivadas de glioxalato y exceso de TFA como promotor¹⁶³ (Esquema 3.5). Aunque los rendimientos son buenos y los excesos diastereoméricos son típicamente del 99%, la regioselectividad *orto/para* es muy baja, por lo que para obtener selectivamente los isómeros *orto* es necesario bloquear con un sustituyente (R) la posición *para* del anillo fenólico.



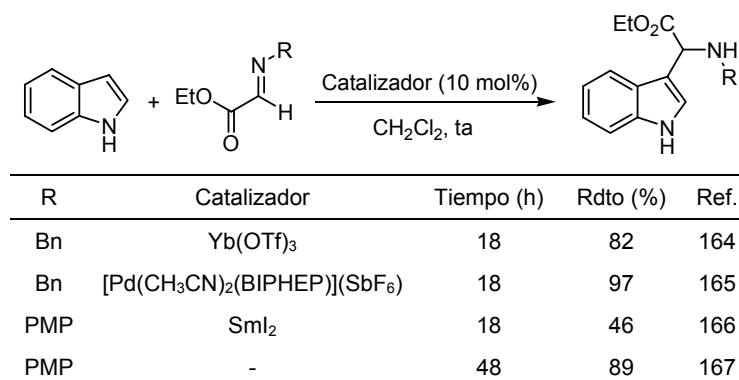
Esquema 3.5

Debido a su gran reactividad, el indol y sus derivados han sido con diferencia los nucleófilos aromáticos que más se han utilizado en reacciones AFC, permitiendo el empleo de ácidos de Lewis (o de Brönsted) en cantidades subestequiométricas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la extensión del método a otros compuestos aromáticos y heteroaromáticos menos reactivos no se ha documentado o ha demostrado ser ineficaz (bajos rendimientos y largos tiempos de reacción).

Como se recoge en el Esquema 3.6, diferentes grupos de investigación han descrito la síntesis de derivados de estructura triptofénica mediante la reacción del

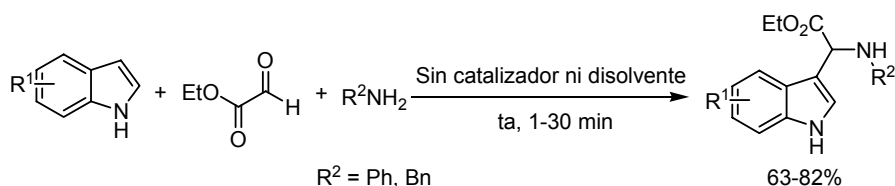
163. a) Y.-J. Chen, F. Lei, L. Liu, D. Wang, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7609. b) F. Lei, Y.-J. Chen, Y. Siu, L. Liu, D. Wang, *Synlett* **2003**, 1160.

indol (y derivados) con *N*-bencil o *N*-aril α -iminoésteres en presencia de diferentes ácidos de Lewis, tales como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹⁶⁴, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{BIPHEP})](\text{SbF}_6)$ ¹⁶⁵, SmI_2 ¹⁶⁶, e incluso en ausencia de catálisis ácida¹⁶⁷.



Esquema 3.6

Muy recientemente se ha descrito una síntesis eficaz de derivados de (3-indolil)glicina mediante reacción de tres componentes entre derivados de indol, anilina (o bencilamina) y glicoxalato de etilo en ausencia de disolvente y catalizador¹⁶⁸ (Esquema 3.7). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente con buenos rendimientos (61-82%) y tiempos realmente cortos (1 minuto en el caso de la anilina y 30 minutos en el caso de bencilamina).



Esquema 3.7

Uno de los sistemas catalíticos más versátiles en cuanto a diversidad de nucleófilos aromáticos en la reacción AFC con α -iminoésteres es el desarrollado por el grupo de Li¹⁶⁹, basado en la combinación de AuCl_3 (3 mol%) y una sal de plata

164. A. Janczuk, W. Zhang, W. Xie, S. Lou, J. Cheng, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4271.

165. J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443.

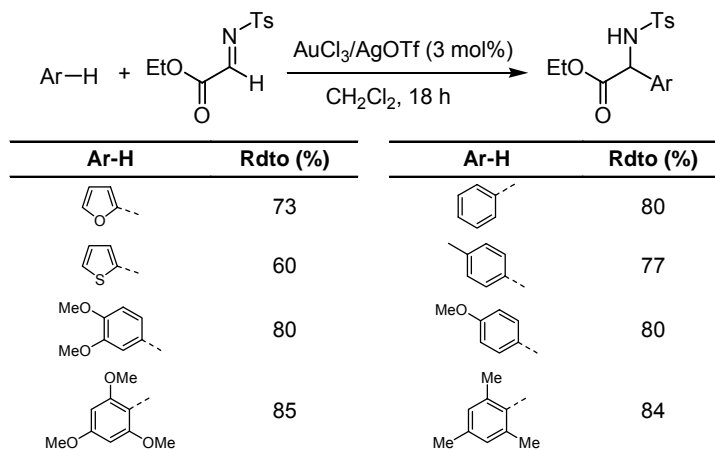
166. M. Soueidan, J. Collin, R. Gil, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5467.

167. B. Jiang, Z.-G. Huang, *Synthesis* **2005**, 2198.

168. J.-L. Zhao, L. Liu, H.-B. Zhang, Y.-C. Wu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Synlett* **2006**, 96.

169. Y. Luo, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2004**, 1930.

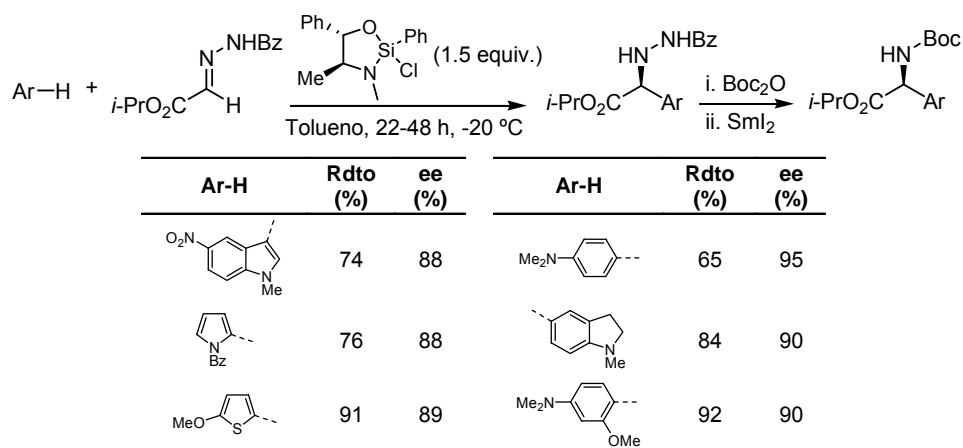
(AgOTf, 3 mol%) para generar *in situ* un complejo catiónico de oro que es la supuesta especie catalíticamente activa. La reacción tiene lugar en condiciones suaves (CH_2Cl_2 , 0 °C o 50 °C) con una variedad relativamente amplia de nucleófilos aromáticos y heteroaromáticos como el tolueno, metoxibenceno, furano y tiofeno (Esquema 3.8). Es especialmente destacable que incluso el benceno es capaz de dar la reacción de sustitución electrófila con la *N*-tosil imina del glioxalato de etilo en presencia de este catalizador, si bien en condiciones más enérgicas (benceno como disolvente, 80 °C).



Esquema 3.8

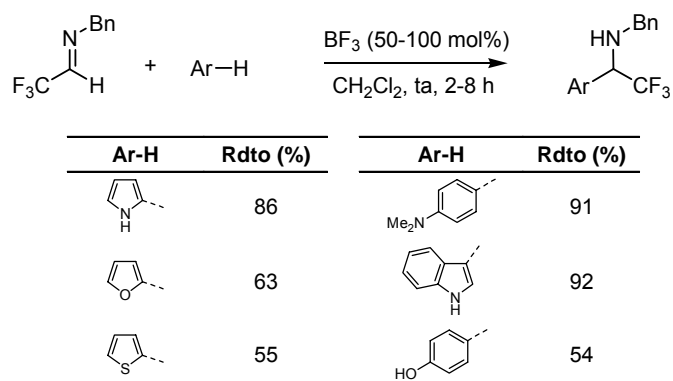
Estrechamente relacionada con los sustratos de tipo α -iminoéster, la *N*-benzoilhidrazona del glioxalato de isopropilo ha sido el sustrato elegido por el grupo de Leighton¹⁷⁰ para el desarrollo de un método muy versátil y enantioselectivo de reacción AFC utilizando un clorosilano quiral como ácido de Lewis. La reacción es compatible con diversos arenos y heteroarenos ricos en electrones, proporcionando los correspondientes derivados de arilglicina con buenos rendimientos y enantioselectividades típicamente superiores al 90% ee. La formación irreversible de un complejo rígido en el que el silicio activa la hidrazona a través de los átomos de oxígeno y nitrógeno determina que sea necesario el empleo de cantidades estequiométricas (1.5 equiv) de ácido de Lewis quiral. Tras protección como BOC y ruptura del enlace N-N con Sml_2 se obtienen los correspondientes aminoácidos *N*-BOC protegidos (Esquema 3.9).

170. S. Shirakawa, R. Berger, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2858.



Esquema 3.9

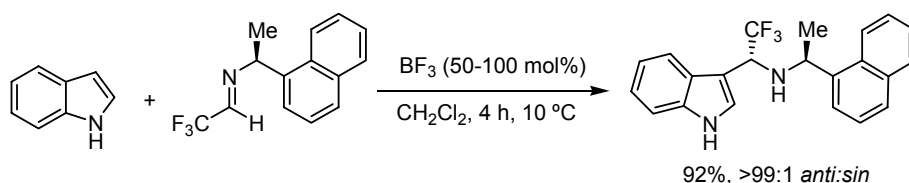
Otro tipo de iminas fuertemente activadas que se han empleado en la reacción AFC son las derivadas del trifluoroacetaldehído. El fuerte carácter electrófilo de estos sustratos, junto con la activación adicional que proporciona el empleo de cantidades estequiométricas de BF_3 como ácido de Lewis, permite la reacción AFC de especies aromáticas y heteroaromáticas con buenos rendimientos¹⁷¹ (Esquema 3.10). En el caso de los compuestos aromáticos más nucleófilos como el indol o el pirrol es posible reducir al 50 mol% la cantidad de ácido de Lewis.



Esquema 3.10

171. Y. Gong, K. Kato, H. Kimoto, *Synlett* **2000**, 1058.

Este mismo grupo desarrolló posteriormente una variante diastereoselectiva del método empleando sustratos con un auxiliar quiral sobre el nitrógeno imínico¹⁷² (Esquema 3.11). La diastereoselectividad observada depende tanto de la reactividad como del volumen estérico del compuesto aromático rico en electrones. Arenos nucleófilos altamente reactivos e impedidos como el indol o el 2-naftol dan la reacción con completa diastereoselectividad (*anti/sin* = >99:1), mientras que el pirrol, menos voluminoso, proporcionó una mezcla *anti/sin* = 82:18. Derivados aromáticos menos reactivos como el tiofeno condujeron a diastereoselectividades mucho más modestas.



Esquema 3.11

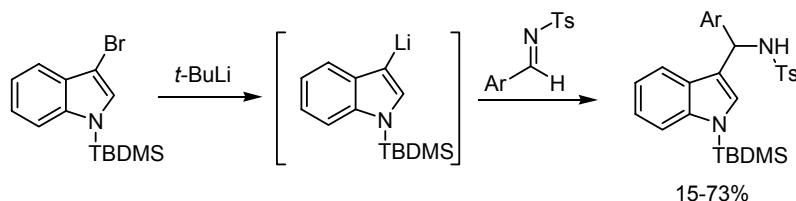
3.1.2 Reacciones de Friedel-Crafts de iminas de aldehídos aromáticos

En claro contraste con el elevado número de procedimientos AFC con iminas fuertemente activadas (derivadas de glioxalatos o de trifluoroaldehído), el empleo de iminas de aldehídos aromáticos o alifáticos apenas ha sido explorado, muy probablemente debido a su menor reactividad.

De hecho, el grupo de Stalick¹⁷³, tras intentos infructuosos de reacción directa entre el indol y la *N*-tosil imina del benzaldehído, describió en 2002 un método indirecto para la síntesis de [3-(1-*aril*)aminometil]indoles consistente en el intercambio bromo/litio de un derivado de 3-bromoindol y posterior condensación con una imina aromática (Esquema 3.12). El empleo de un grupo voluminoso *terc*-butildimetilsililo en el nitrógeno indólico resulta clave para dirigir la condensación con la imina específicamente a la posición 3 del núcleo heteroaromático. Este reciente trabajo, que requiere la activación previa del nucleófilo aromático como anión de litio, refleja claramente la menor reactividad de las iminas aromáticas en comparación con los α -iminoésteres, así como el desafío que representa el desarrollo de métodos catalíticos eficaces de reacción AFC con este tipo de sustratos.

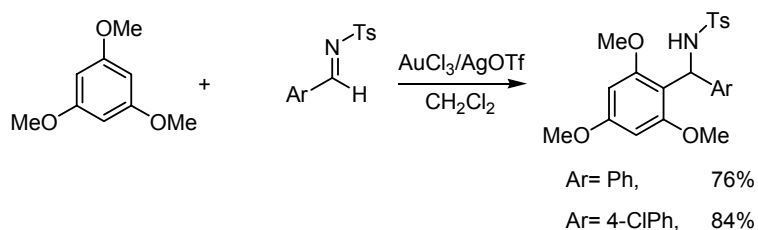
172. Y. Gong, K. Kato, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2121.

173. J. H. Wynne, W. M. Stalick, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5850.



Esquema 3.12

Al inicio del presente trabajo investigador tan sólo se encontraban descritos en la bibliografía tres ejemplos aislados relativos a la reacción AFC con iminas diferentes de α -iminoésteres o trifluorometiliminas, todos ellos publicados con posterioridad al método indirecto de Stalick. Como se ha mencionado anteriormente (véase Esquema 3.8) el grupo de Li¹⁶⁹ desarrolló un método muy eficaz para la adición de diferentes arenos a α -iminoésteres empleando como catalizador una especie catiónica de oro generada *in situ* a partir de la combinación AuCl₃/AgOTf. Este mismo sistema catalítico demostró ser eficaz en la adición de 1,3,5-trimetoxibenceno a las *N*-tosil iminas del benzaldehído y del *p*-clorobenzaldehído, siendo éstos los dos únicos ejemplos AFC sobre iminas no activadas (Esquema 3.13). El producto de adición se obtiene tras 12 horas a temperatura ambiente con un rendimiento del 76% en el caso de la imina con un sustituyente fenilo y un 84% con la imina más reactiva derivada del *p*-clorobenzaldehído.

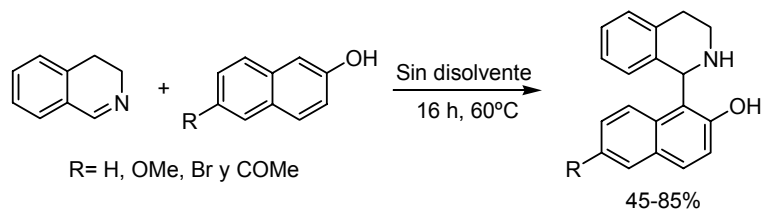


Esquema 3.13

También el grupo de Li¹⁷⁴ ha descrito la reacción AFC entre 2-naftoles diferentemente sustituidos en la posición 6 y la 3,4-dihidroquinolina, en ausencia de disolvente y a 60 °C, conduciendo de manera directa a productos con quiralidad axial que pueden obtenerse enantioméricamente puros mediante resolución con el ácido *L*-tartárico (Esquema 3.14).

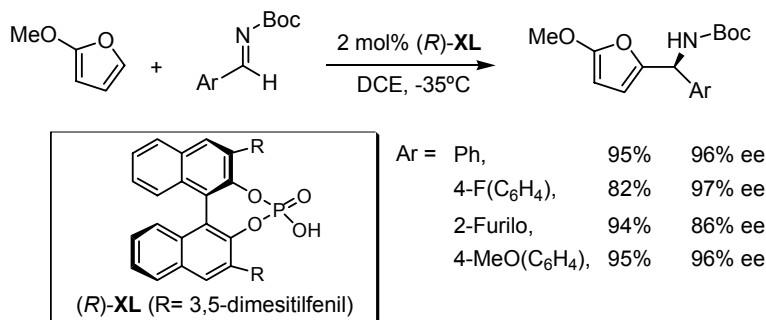
169. Y. Luo, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2004**, 1930.

174. P. D. MacLeod, Z. Li, J. Feng, C.-J. Li *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6791.



Esquema 3.14

El grupo de Terada¹⁷⁵ ha puesto a punto una metodología altamente enantioselectiva para la adición de tipo Friedel-Crafts de 2-metoxifurano a una gran variedad de arilaldiminas utilizando un ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL (**XL**) como catalizador de tipo ácido de Brønsted (Esquema 3.15). La reacción requiere tan sólo un 2 mol% de inductor quiral y es muy general con respecto a la sustitución en la imina, tolerando grupos atractores o dadores de electrones e incluso impedidos, proporcionando en todos los casos los derivados de 2-furilamina con rendimientos elevados y enantioselectividades típicamente superiores al 90% ee. El principal inconveniente de este procedimiento es que está limitado al caso del 2-metoxifurano como nucleófilo aromático.



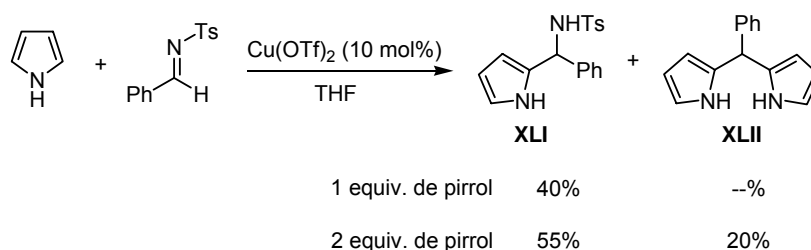
Esquema 3.15

Dos trabajos de investigación recientes han puesto de relieve una importante limitación que presenta la reacción AFC con iminas de aldehídos aromáticos o alifáticos. La reacción entre el pirrol y la *N*-tosil imina del benzaldehído catalizada por Cu(OTf)₂ (10 mol%) tiene lugar con completa regioselectividad en la posición C-2 del anillo pirrólico, pero proporciona la correspondiente sulfonamida **XLI** con rendimientos moderados (40% a temperatura ambiente y 47% a 0 °C)¹⁷⁶. El empleo de 2 equivalentes de pirrol con respecto a la imina para obtener conversiones más altas

175. D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.

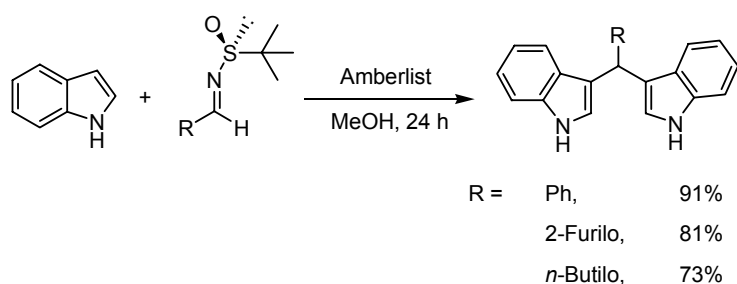
176. B. Temelli, C. Unaleroglu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7941.

condujo a la aparición del producto de doble adición, el dipirrolilfenilmetano **XLII**, como subproducto (Esquema 3.16). Otras aldiminas aromáticas diferentemente sustituidas produjeron resultados similares¹⁷⁷.



Esquema 3.16

La formación inesperada de este tipo de productos de doble adición se observó también en la reacción catalizada por ácidos de Lewis o ácidos de Brönsted entre *N-terc*-butanosulfinil aldiminas quirales y el indol¹⁷⁸. En este caso, en lugar de los productos AFC deseados, se obtuvieron exclusivamente los bis-indolilalcanos con muy buenos rendimientos (típicamente 70-90%) independientemente de la naturaleza aromática o alifática de la imina (Esquema 3.17).



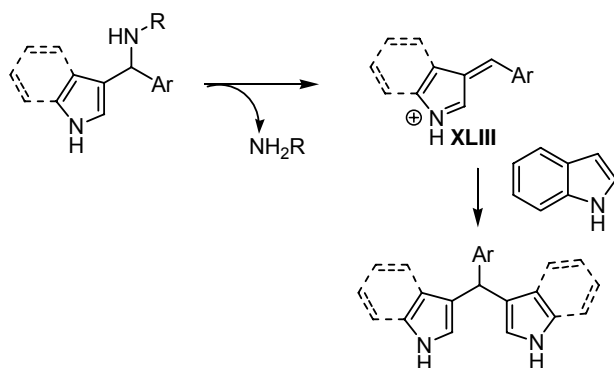
Esquema 3.17

Desde un punto de vista mecanístico, la formación de estos productos de doble adición se ha explicado mediante dos sucesivas reacciones de sustitución electrófila aromática. Así, el producto inicial AFC debe sufrir la eliminación del grupo sulfonamida o sulfinamida, asistida por el ácido de Lewis (o de Brönsted), con formación de un catión estabilizado de tipo azafulvaleno **XLIII**, que reacciona con una segunda

177. Este mismo efecto había sido observado por Mikami en reacciones con α -iminoésteres catalizadas por paladio. (Véase ref 165: J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443).

178. B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.

molécula del nucleófilo (indol o pirrol), generando el bisindol o bispirrol observado (Esquema 3.18).



Esquema 3.18

La facilidad con la que se produce esta reacción de doble sustitución y el interés emergente de los triarilmetanos ha hecho que esta reacción secundaria, en principio no deseada, se haya convertido en una ruta muy directa para la obtención de triarilmetanos (TAM) simétricos.

3.2.- IMPORTANCIA Y SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS

3.2.1 Importancia de los triarilmetanos

Los triarilmetanos (TAM) y derivados son compuestos que han despertado un gran interés debido a sus propiedades físicas y biológicas. Son bien conocidos los colorantes generados por desprotonación de estas especies, como el violeta cristal, el verde malaquita o el azul victoria, que exhiben estructuras estables del tipo quinonimínico (Figura 3.1)¹⁷⁹.

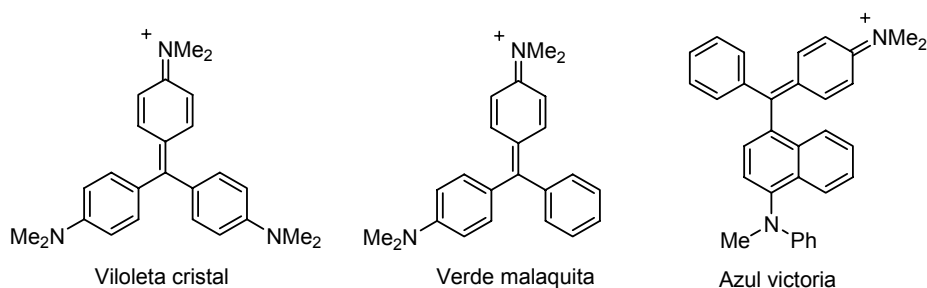


Figura 3.1

Los TAM son importantes agentes fotocromáticos¹⁸⁰ y han encontrado aplicación en química médica al mostrar fototoxicidad selectiva para células tumorales¹⁸¹. Son también estructuras muy adecuadas para el diseño y crecimiento de sistemas poliméricos con estructura de dendrímeros¹⁸², así como sustratos interesantes para estudios teóricos¹⁸³.

Sin lugar a dudas, las propiedades que más interés han generado en los últimos años son las relacionadas con sus actividades biológicas. Los TAM de estructura simple presentan actividad contra helmintas, filarias, tricomas y tripanosomas¹⁸⁴.

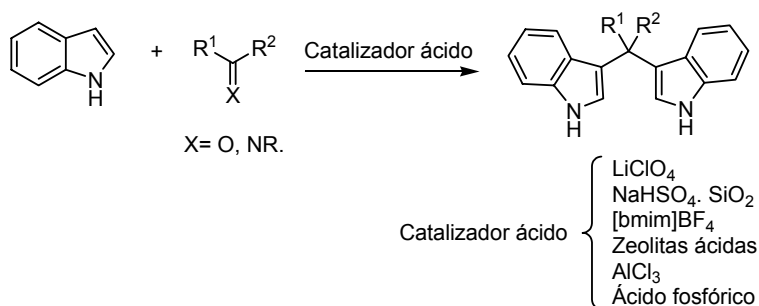
-
179. a) R. Muthyala, en *Chemistry and Applications of Leuco Dyes*; A. R. Katritzky, G. J. Sabongi, Eds.; Topics in Applied Chemistry; Plenum Press: New York, 1997. b) P. Rys, H. Zollinger *Fundamentals of the Chemistry and Application of Dyes*; Wiley-Interscience: New York, NY, 1972.
176. B. Temelli, C. Unaleroglu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7941.
178. B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.
180. a) D. F. Duxbury, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 381; b) R. Aldagin *Photochromism: Molecules and Systems* (Eds.: H. Dorr, H. Bouas-Laurent), Elsevier, London, 1990.
181. I. K. Kandela, J. A. Barlett, G. L. Inding, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 309.
182. L. A. Baker, L. Sun, R. M. Crooks, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 647.
183. a) M. S. Baptista, G. L. Indig, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 4678; b) M. Terrier, T. Boubaker, L. Xiao, P. G. Farrell, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3924.
184. R. J. Schnitzer, F. Hawking *Experimental Chemotherapy*; Academic: New York, NY, 1963; Vol. I.

También son conocidas sus propiedades antioxidantes, su actividad antitumoral¹⁸⁵ y su actividad inhibidora de la proteína histidina kinasa¹⁸⁶.

La mayoría de los derivados de TAM que se han sintetizado hasta el presente son simétricos, es decir, poseen al menos dos sustituyentes aromáticos idénticos. Sin embargo, los TAM con tres sustituyentes diferentes, sobre todo aquéllos que poseen algún resto aromático deficiente en electrones, han sido mucho menos estudiados debido a que no existen métodos directos y eficaces para su preparación.

3.2.2 Síntesis de triarilmetanos simétricos

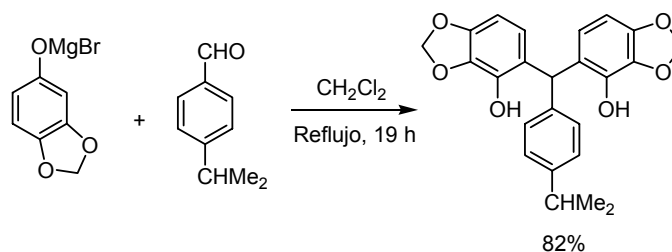
Como se ha mencionado anteriormente, la doble reacción de Friedel-Crafts tanto a aldehídos¹⁸⁷ como a iminas^{176,178,188} se ha convertido en un método muy general para la síntesis de TAM simétricos. Para esta reacción se han desarrollado diversos catalizadores de tipo ácido de Lewis, ácido de Brønsted, resinas ácidas, líquidos iónicos y zeolitas activadas. Todos ellos proporcionan los TAM simétricos con excelentes rendimientos, siempre que se emplee como nucleófilo aromático un derivado de indol o pirrol altamente nucleófilo¹⁸⁹ (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

185. a) M. R. Detty, S. L. Gibson, S. J. Wagner, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3897; b) M. Wainwright, D. A. Phoenix, S. M. Burrow, J. Waring, *J. Chemother.* **1999**, 11, 61.
186. M. Yamato, K. Hashigaki, Y. Yasumoto, J. Sakai, R. F. Luduena, A. Banerjee, S. Tsukagoshi, T. Tashiro, T. Tsuruo, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1897.
187. a) V. Nair, K. G. Abhilash, N. Vidya, *Org. Lett.* **2005**, 26, 5857; b) C. Ramesh, J. Banerjee, R. Pal, B. Das, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 557; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Sunitha, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 349; d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. V. S. R. Murthy, G. M. Kumar, C. Madan, *Synthesis* **2001**, 783; e) M. Alvaro, H. García, A. Sanjuán, M. Esplá, *Appl. Catal. A* **1998**, 175, 105; f) Z.-H. Zhang, F. Yang, T.-S. Li, C.-G. Fu, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3823.
176. B. Temelli, C. Unaleroglu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7941.
178. B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.
188. H. J. Lee, M. R. Seong, H. N. Song, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 267.
189. V. Nair, S. Thomas, S. C. Mathew, K. G. Abhiash, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6731.

La alternativa a la reacción de Friedel-Crafts en la síntesis de TAM simétricos consiste en la condensación de fenolatos metálicos con aldehídos aromáticos, que proporciona eficazmente TAM con dos sustituyentes *o*-fenólicos¹⁹⁰ (Esquema 3.20). Esta misma estrategia utilizando ortoformiato de trietilo como electrófilo carbonado en lugar de un aldehído aromático conduce a TAM con tres sustituyentes aromáticos idénticos¹⁹¹.



Esquema 3.20

3.2.3 Síntesis de triarilmetanos no simétricos

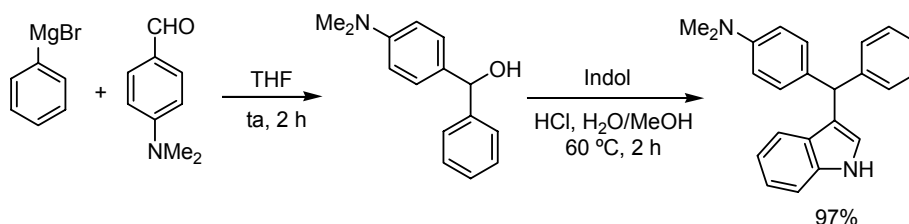
A diferencia de la síntesis de TAM simétricos, los derivados que poseen tres restos aromáticos diferentes no pueden prepararse en una sola etapa a partir de aldehídos, ortoformiatos o iminas. Existen dos métodos descritos en la bibliografía para la síntesis de este tipo de derivados¹⁹². El primero consiste en el tratamiento de diarilcarbinolos secundarios, generados por adición de reactivos de Grignard a aldehídos aromáticos, con un compuesto aromático nucleófilo en presencia de un medio fuertemente ácido (típicamente HCl en metanol acuoso)¹⁹³. La reacción transcurre con rendimientos elevados cuando el diarilcarbinol posee sustituyentes ricos en electrones capaces de estabilizar el carbocatión intermedio y el nucleófilo es una especie altamente nucleófila como el indol (Esquema 3.21).

190. N. Mibu, K. Sumoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1810.

191. a) Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 679. b) Zollinger, H., *Color Chemistry*. VCH, Weinheim, New York, 1987, p. 59. c) Witzel, H.; Pindur, U., *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 907. d) Pindur, U.; Flo, C., *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1563.

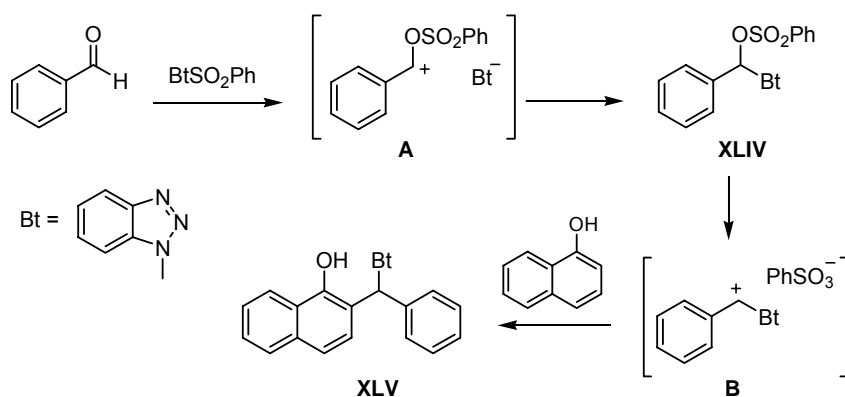
192. Revisión sobre la síntesis de triarilmetanos: R. Muthyala, A. R. Katritzky, X. Lan, *Dyes Pigm.* **1994**, *25*, 303.

193. a) S. K. Das, Shagufta, G. Panda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3097. b) A. Burmester, H. B. Stegmann, *Synthesis* **1981**, 125. c) E. F. Pratt, L. Q. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 275.



Esquema 3.21

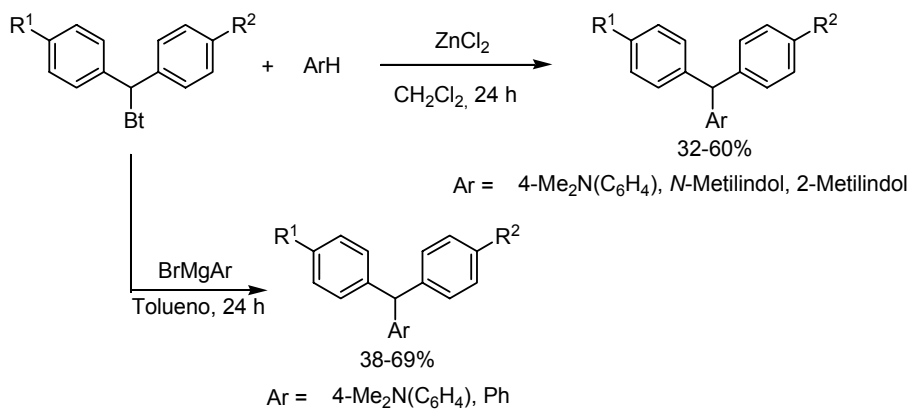
El grupo del profesor Katritzky ha desarrollado una modificación de esta metodología de síntesis de TAM no simétricos basada en su química de benzotriazoles. En este caso se emplean diaril *N*-benzotriazolilmetanos en lugar de diarilcarbinos como sustratos sobre los que efectuar el desplazamiento de tipo S_N1 con un derivado aromático nucleófilo. En un principio, este tipo de compuestos (por ejemplo **XLV**, Esquema 3.22) se preparaban por reacción entre el correspondiente diarilcarbinol y el benzotriazol en condiciones de reacción S_N1 . Posteriormente se ha desarrollado una metodología más eficaz que permite la preparación de diaril-1-benzotriazolilmetanos en una sola etapa a partir de un aldehído aromático y 1-bencenosulfonilbenzotriazol (Esquema 3.22). En esta reacción se presume que el 1-bencenosulfonilbenzotriazol actúa como un ácido de Lewis, reaccionando con un aldehído aromático (benzaldehído), para formar una especie carbocatiónica bencílica **A** que es atrapada por el anión benzotriazolato para formar el intermedio **XLIV**. A continuación, este derivado de benzotriazol sufre una reacción de tipo Friedel-Crafts con el nucleófilo aromático (1-naftol) formándose el correspondiente diaril benzotriazol (**XLV**).



Esquema 3.22

En comparación con la reacción tipo S_N1 de diaril carbinos, que precisa de un medio fuertemente ácido y condiciones enérgicas, en los derivados tipo **XLV** la unidad

de 1-benzotriazol puede ser desplazada con relativa facilidad mediante reacción con reactivos de Grignard o por reacción de tipo Friedel-Crafts con arenos nucleófilos aromáticos y heteroaromáticos en presencia de un ácido de Lewis (típicamente ZnCl_2)¹⁹⁴ (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

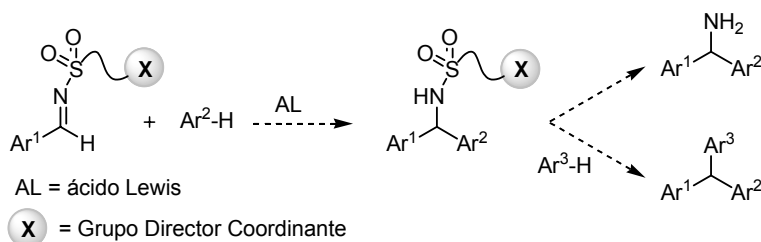
194. a) A. R. Katritzky, V. Gupta, C. Garot, C. Stevens, M. F. Gordeev, *Heterocycles* **1994**, 38, 345; b) A. R. Katritzky, D. Toader, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4137.

3.3.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Según queda reflejado en los precedentes bibliográficos, en los últimos años se ha realizado un considerable esfuerzo en el desarrollo de procedimientos de reacción AFC. Sin embargo, la gran mayoría de ellos se han visto restringidos a iminas fuertemente activadas (derivadas de glioxalato o trifluoroacetaldehído). Como se ha indicado anteriormente, al inicio del presente trabajo investigador tan sólo existían tres procedimientos de reacción AFC de iminas derivadas de aldehídos aromáticos, cada uno de ellos, restringido a un único nucleófilo aromático.

Teniendo en cuenta esta importante limitación, nos propusimos explorar la reactividad de *N*-sulfonil iminas coordinantes como nuevo tipo de iminas electrófilas en reacción AFC. Al igual que suceden en la reacción de adición de organocinquicos (capítulo 2), cabía esperar un fuerte incremento de la reactividad derivado de la presencia de un grupo heteroaromático potencialmente coordinante. Una vez desprotegida la imina, esta metodología proporcionaría un acceso muy directo a diarilaminas diferentemente funcionalizadas (Esquema 3.24).

Asimismo, sería muy interesante extender esta metodología a la síntesis de triarilmetanos (TAM) no simétricos mediante reacción de Friedel-Crafts secuencial con dos nucleófilos aromáticos diferentes (Esquema 3.24). A diferencia de los ejemplos existentes de doble sustitución electrófila aromática a iminas, esta estrategia controlada por el grupo auxiliar coordinante podría permitir una síntesis rápida y eficaz de TAM no simétricos.



Esquema 3.24

3.4.- REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON *N*-SULFONIL IMINAS3.4.1 Adición de *N*-metilindol a *N*-tosil iminas

Inicialmente, decidimos explorar brevemente la reacción AFC modelo entre la *N*-tosilimina del benzaldehído (**1**) y un derivado altamente reactivo como el *N*-metilindol (2 equiv) en presencia de varios catalizadores de cobre(I) y cobre(II), y BINAP racémico como ligando (metal y ligando en un 10 mol%).

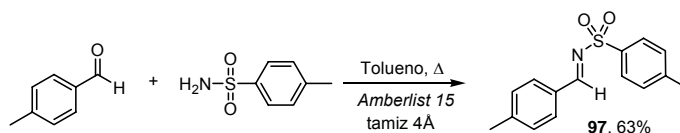
Tabla 3.1 Evaluación de catalizadores de Cu^I y Cu^{II} en la reacción modelo entre **1** y *N*-metilindol.

Entrada	Cu	Tiempo	Rdto 95 (%) ^a	Rdto 96 (%) ^a
1	Cu(OTf)	72 h	41	-
2	ClO ₄ Cu(CH ₃ CN) ₄	70 h	38	-
3	Cu(OTf) ₂	≤ 5 min	-	82

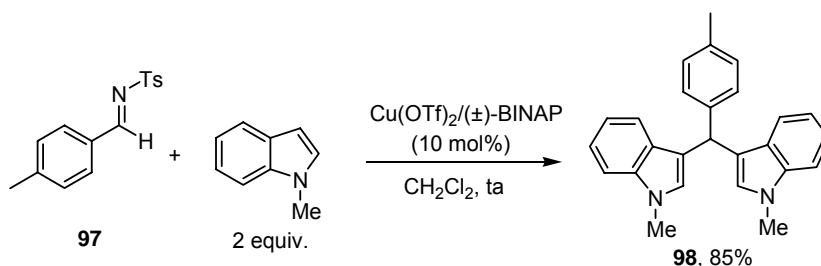
^a En producto puro tras cromatografía en columna.

Como muestra la Tabla 3.1, el empleo de sales de cobre(I) como ácidos de Lewis conduce al producto AFC **95**, con rendimientos moderados (38-41%) tras tiempos de reacción prolongados (70-72 h). En cambio, especies más electrófilas como el Cu(OTf)₂ proporciona el bisindol **96** con completa selectividad y en tan solo 5 minutos de reacción, resultante de una doble sustitución electrófila. El espectro de ¹H RMN del producto **96** muestra una región aromática muy complicada debido al solapamiento de señales, lo que hacía muy difícil su asignación. Por este motivo se llevó a cabo la reacción de la *N*-tosil imina **97**¹⁹⁵ derivada del *p*-metilbenzaldehído con *N*-metilindol catalizada por Cu(OTf)₂/(±)-BINAP. Al igual que en el caso anterior, se obtuvo

195. La aldmina **97** se preparó con un 63% de rendimiento empleando las condiciones de reacción anteriormente descritas para la síntesis de otras *N*-sulfonil aldminas aromáticas (véase apartado 2.5.1).



limpiamente el bisindol **98** tras 5 minutos de reacción a temperatura ambiente (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

La mayor simplicidad del patrón de señales aromáticas del espectro de ^1H RMN del producto **98** permitió identificar fácilmente el sistema AA'BB' (δ , 7.46 ppm, $J = 7.8$ Hz y δ 7.15 ppm, $J = 7.8$ Hz) correspondiente al grupo *p*-tolilo. También se observó la presencia de dos singletes: uno a 3.70 ppm que integra para 6 protones, que se asignó a los dos grupos metilos del indol, y otro singlete a 2.39 ppm con una integral para 3 protones correspondiente al metilo del sustituyente *p*-tolilo (Figura 3.2).

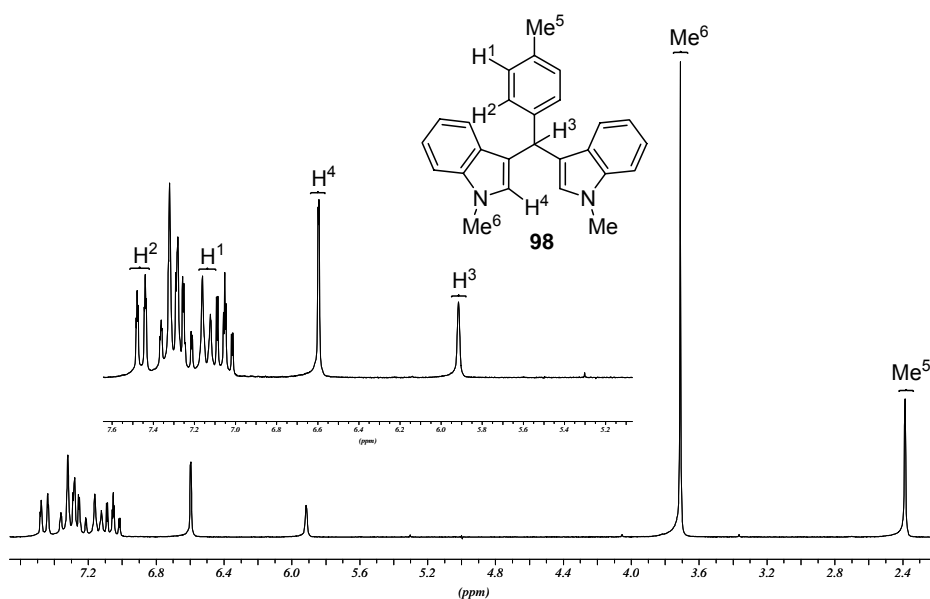
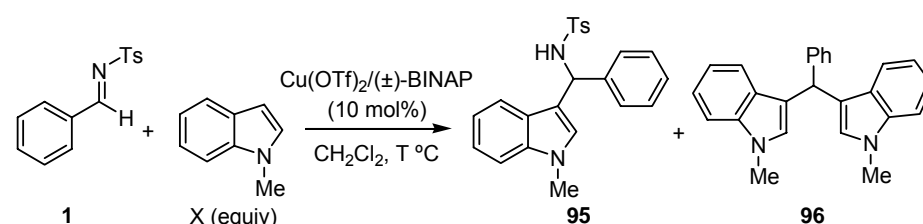


Figura 3.2

Aunque tanto la moderada reactividad de las *N*-tosil iminas derivadas de aldehídos aromáticos en la reacción AFC catalizada por cobre¹⁷⁶ como la formación de los productos de doble reacción Friedel-Crafts a partir de este tipo de iminas^{176,178} poseen antecedentes bibliográficos, la posibilidad de obtener con completa selectividad tanto la sulfonamida AFC **95** como el bisindol **96**, simplemente empleando un complejo de cobre(I) [Cu(OTf)/BINAP, 10 mol%] o de cobre(II) [Cu(OTf)₂/BINAP, 10 mol%], respectivamente, no había sido descrita con anterioridad.

A pesar de que el sistema Cu(OTf)₂/BINAP conducía selectivamente al producto bisindólico no deseado, su elevada reactividad nos llevó a estudiar esta reacción en condiciones más suaves (disminuyendo la cantidad de nucleófilo y la temperatura) con la intención de aumentar la selectividad a favor del producto AFC. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2 Selectividad de la reacción entre **1** y *N*-metilindol en presencia de Cu^{II}



Entrada	X (equiv)	Tiempo	T (°C)	Rdto 95 (%) ^a	Rdto 96 (%) ^a
1	1	≤ 5 min	ta	-	38
2	2	35 min	0	13	55
3	2	2 h	-40	33	35
4	2	12 h	-78	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

El empleo de un equivalente de *N*-metilindol a temperatura ambiente se tradujo en un drástico descenso del rendimiento del bisindol **96**, que se aisló con un 38% junto con productos de hidrólisis de la imina, sin que pudiera detectarse en la mezcla de reacción el producto deseado **95** (entrada 1). En cambio, la reacción con 2 equivalentes de nucleófilo a temperaturas más bajas condujo a mezclas del producto AFC **95** y el TAM **96**. Aunque el descenso paulatino de la temperatura produce un aumento de la proporción relativa de la sulfonamida **95** frente al bisindol **96**, también se observa una disminución de la velocidad de la reacción hasta llegar a inhibirse

176. B. Temelli, C. Unaleroglu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7941.

178. B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.

completamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 4). El mejor compromiso entre reactividad y selectividad se observó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose una mezcla 1:1 de ambos productos tras 2 horas de reacción.

3.4.2 Estudio del grupo sulfonyl en la reacción AFC con *N*-metilindol

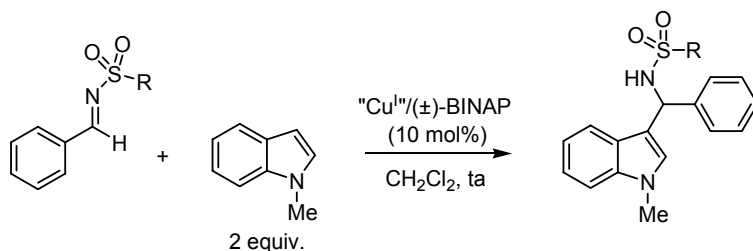
Ante estos resultados y con el objetivo de disponer de un método más eficaz para la preparación de los productos de reacción mono Friedel-Crafts, decidimos evaluar el efecto del grupo sulfonyl en la reactividad y selectividad del proceso.

Para este estudio se sometieron diferentes *N*-sulfonyl iminas derivadas del benzaldehído a la reacción con *N*-metilindol en presencia de complejos de cobre(I) y cobre(II). Debido a la diferente reactividad mostrada, los resultados obtenidos con ambos tipos de catalizadores se muestran separadamente.

a) Reacción en presencia de sales de cobre(I)

En la Tabla 3.3 se muestran los resultados obtenidos empleando $\text{ClO}_4\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$ y $\text{Cu}(\text{OTf})$ como fuentes de cobre.

Tabla 3.3 Evaluación del grupo sulfonyl en presencia de sales de Cu^{I}



Entrada	R	Imina	Cu(I)	Tiempo (h)	Prod.	Rdto(%) ^a
1	Tol	1	$\text{ClO}_4\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$	70	95	38
2	Tol	1	$\text{Cu}(\text{OTf})$	72	95	41
3	2-Tiofenil	8	$\text{ClO}_4\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$	55	99	46
4	2-Tiofenil	8	$\text{Cu}(\text{OTf})$	65	99	50
5	NMe_2	9	$\text{ClO}_4\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$	63	100	44
6	NMe_2	9	$\text{Cu}(\text{OTf})$	70	100	45
7	2-Piridil	10	$\text{ClO}_4\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4$	18	101	70
8	2-Piridil	10	$\text{Cu}(\text{OTf})$	22	101	72

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

Del análisis de estos resultados se extraen las siguientes conclusiones:

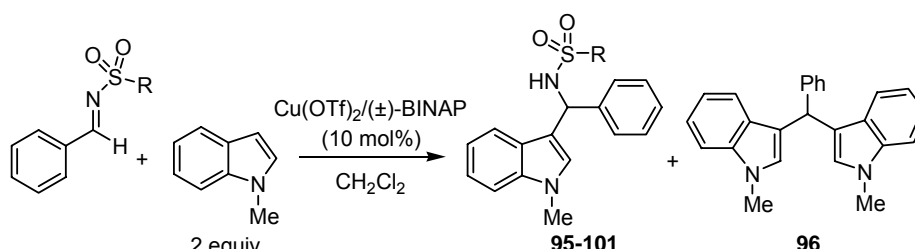
- (1) Ambas sales de cobre (I) conducen a resultados muy similares, independientemente de la naturaleza del grupo sulfonilo.
- (2) En todos los casos se obtiene el producto AFC sin que se detecte el bisindol **96** en la mezcla de reacción.
- (3) La 2-piridilsulfonil imina **10** presenta una reactividad muy superior al resto de los sustratos examinados, incrementándose el rendimiento de un 38-50% hasta un 70-72% y acortándose los tiempos de reacción de 55-70 h a 18-22 h.

En definitiva, estos experimentos revelan que la presencia de un grupo 2-piridilsulfonilo en la imina hace posible obtener el producto AFC **101** bajo catálisis de cobre(I) con excelente selectividad, buen rendimiento y tiempos de reacción aceptables.

b) Reacción en presencia de sales de cobre(II)

La Tabla 3.4 recoge los resultados obtenidos con diferentes *N*-sulfonil iminas del benzaldehído en presencia del sistema catalítico Cu(OTf)₂/BINAP (10 mol%).

Tabla 3.4 Evaluación del grupo sulfonilo en presencia de sales de Cu^{II}



Entrada	R	Imina	Tiempo	Rdto 95-101(%) ^a	Rdto 96 (%) ^a
1	Tol	1	≤ 5 min	-	72
2	<i>p</i> -NO ₂ (C ₆ H ₄)	11	≤ 5 min	-	85
3	2-Tiofenil	8	≤ 5 min	-	80
4	NMe ₂	9	≤ 5 min	-	82
5	2-Piridil	10	≤ 5 min	72	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

De la reacción con sales de cobre (II) también se pueden extraer importantes conclusiones:

(1) Se confirma la gran reactividad de este catalizador de cobre(II) en comparación con los análogos de cobre(I): en todos los casos estudiados la reacción se completó en menos de 5 minutos.

(2) La 2-piridilsulfonil imina **10** mostró una selectividad muy diferente al resto de los sustratos examinados: mientras que la *N*-tosil-, *p*-nosil-, 2-tiofenil-, y *N,N*-dimetilaminosulfonil iminas proporcionan con completa selectividad el bisindol **96** (72-85% rdt), el 2-piridilsulfonil derivado condujo exclusivamente a la sulfonamida deseada **101** (72% tras purificación cromatográfica).

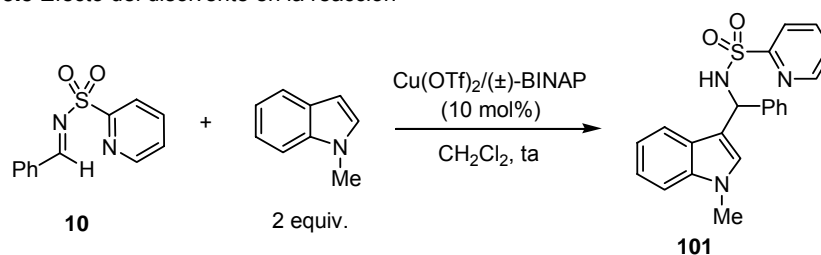
Este cambio tan drástico de selectividad no parece deberse a efectos electrónicos del grupo protector, ya que la imina **11** con un grupo fuertemente atractor de electrones (*p*-nosilo) posee un comportamiento prácticamente idéntico al de la *N*-tosil imina (comparación de las entradas 1 y 2). El efecto controlador de la selectividad que ejerce el grupo 2-piridilsulfonilo a favor del producto AFC parece más bien deberse a su ya demostrada capacidad metal-coordinante.

Es importante destacar que estos niveles de reactividad y selectividad logrados al combinar *N*-2-piridilsulfonil iminas aromáticas como sustratos y Cu(OTf)₂/(±)-BINAP como sistema catalítico (10 mol%) no posee precedentes en la reacción AFC

c) Efecto del disolvente

Con el fin de identificar los disolventes compatibles con esta reacción modelo y estudiar su influencia en la reactividad se realizó un pequeño barrido utilizando el sistema catalítico más reactivo (10 mol% de Cu(OTf)₂/(±)-BINAP).

Como puede apreciarse en la Tabla 3.5, el disolvente tiene una gran influencia en la reactividad, encontrándose como óptimos los disolventes clorados CH₂Cl₂ o DCE (entradas 2 y 3). En cambio, disolventes coordinantes como el THF o el CH₃CN inhiben completamente la reacción (entradas 4 y 5), mientras que un disolvente más apolar como el tolueno proporciona una reactividad significativamente inferior y rendimientos mucho más bajos (entrada 1).

Tabla 3.5 Efecto del disolvente en la reacción

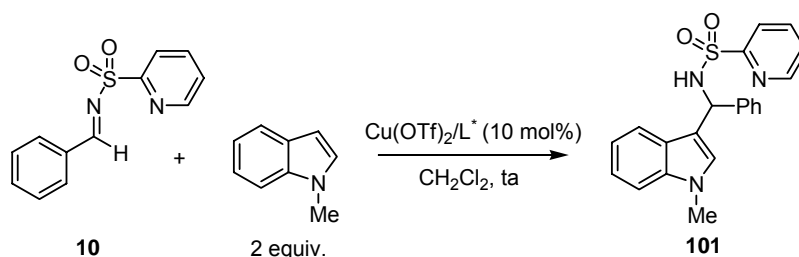
Entrada	Disolvente	Tiempo (min)	Rdto (%) ^a
1	Tolueno	60	35
2	CH ₂ Cl ₂	≤ 5	72
3	DCE	≤ 5	70
4	THF	12 h	-
5	CH ₃ CN	12 h	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

d) Efecto del ligando

En este punto decidimos estudiar la importancia del ligando en el sistema catalítico (Tabla 3.6). En primer lugar se observó que la reacción catalizada por Cu(OTf)₂ (10 mol%) en ausencia de ligando dio lugar al producto AFC tras 2 h de reacción con rendimientos moderados (56%, entrada 1). La combinación con una difosfina voluminosa como el difenilfosfinoferroceno (dppf) resultó ser tan eficaz como el BINAP (71%, entrada 3), mientras que el empleo de una difosfina estéricamente menos impedida como el difenilfosfinoetano (dppe) se tradujo en tiempos de reacción algo más largos (20 min) y rendimientos ligeramente inferiores (65%, entrada 4). Las fosfinas monodentadas como la trifenilfosfina también catalizan la reacción AFC pero su efectividad tanto en términos de reactividad como de rendimiento es inferior a las fosfinas bidentadas BINAP y dppf (entrada 5)¹⁹⁶.

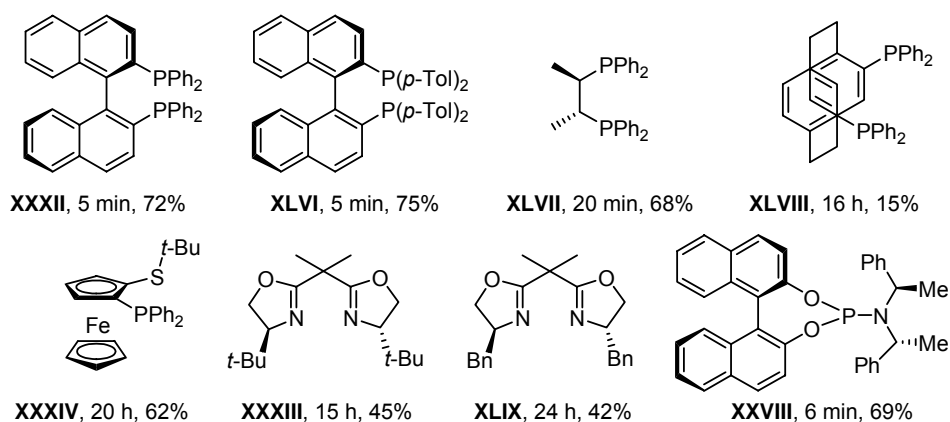
196. Se observó una tendencia similar en la reacción de la 2-piridilsulfonyl imina **10** con *N*-metilindol catalizada por ClO₄Cu(CH₃CN)₄. Los mejores resultados se obtuvieron con BINAP (18 h, 70%) y dppf (18 h, 69%), mientras que dppe (20 h, 62%) y PPh₃ (30 h, 48%) condujeron a peores resultados.

Tabla 3.6 Evaluación de ligandos fosfina con sales de Cu(OTf)₂

Entrada	L*	Tiempo	Rdto(%) ^a
1	-	2 h	56
2	(±)-BINAP	≤ 5 min	72
3	dppf	≤ 5 min	71
4	dppe	20 min	65
5	PPh ₃	90 min	59

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

Lamentablemente, cuando en lugar de BINAP racémico se empleó (*R*)-BINAP en su forma ópticamente pura se obtuvo el producto AFC **101** en forma prácticamente racémica (ee ≤ 5%). Desafortunadamente, idéntico resultado (ee ≤ 5%) se obtuvo con una gran variedad de ligandos quirales de diferente estructura y modo de coordinación (P,P-, N,N-, P,S-, P-). El efecto de estos ligandos en la velocidad de reacción y en el rendimiento del producto **101** se recoge en la Figura 3.3.

**Figura 3.3**

Aunque la reacción no pudo llevarse a cabo de forma enantioselectiva, de nuevo se observa una gran influencia del ligando en la reactividad. Cabe destacar que aunque a priori los ligandos difosfina son los más efectivos, el ligando PHANEPHOS **XLVIII** se mostró escasamente reactivo (16 h, 15%). En el mismo sentido, ligandos de coordinación N,N y P,S también resultaron menos eficaces (15-24 h, 42-62%). En cambio, el fosforamidito de Feringa (**XXVIII**), de naturaleza monodentada (P) y estéricamente muy impedido, exhibió niveles de reactividad comparables a las difosfinas más reactivas.

Con posterioridad a la publicación de nuestra estrategia de reacción AFC basada en *N*-2-piridilsulfonil iminas, apareció un trabajo descrito por el grupo de Zhou¹⁹⁷ sobre la reacción AFC asimétrica entre el indol y *N*-tosil ariliminas empleando la combinación Cu(OTf)₂/Bn-bisoxazolina (**XLIX**, 10 mol%) como catalizador (Tabla 3.7 entrada 1). Sorprendentemente, en nuestro caso dicho sistema catalítico había demostrado ser muy poco efectivo (42% de rendimiento y 0% ee tras 24 h, Figura 3.3). En fechas aun más recientes, en 2007, se han descrito de forma independiente tres nuevas metodologías de reacción AFC enantioselectiva que emplean sistemas organocatalíticos basados en los ácidos de Bönsted quirales **L**¹⁹⁸, **LI**¹⁹⁹ y **LII**²⁰⁰ (Tabla 3.7, entradas 2-4). En todos los casos, la reacción AFC asimétrica es únicamente aplicable a indoles.

197. Y.-X. Jia, J.-H. Xie, H.-F. Duan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1621.

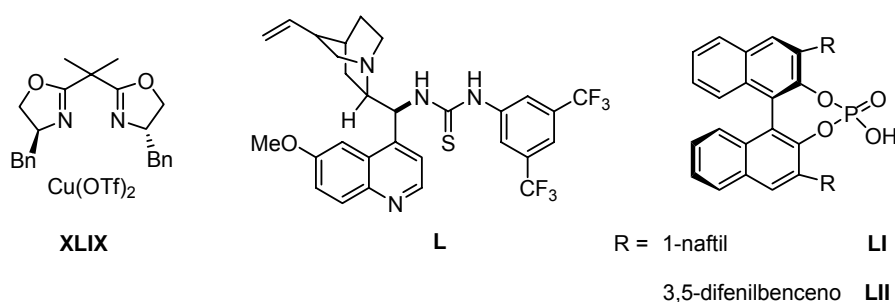
198. Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.

199. Q. Kang, Z.-A. Zhao S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484.

200. M. Terada, S. Yokohama, K. Sorimachi, D. Uruguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1863.

Tabla 3.7 AFC catalítica asimétrica con iminas derivadas del benzaldehído

Entrada	R ¹	R ²	Cat.	X mol%	T.	°C	Rdto (%)	ee (%)	Ref.
1	H	Ts	XLIX	10	3 d	20	86	94	197
2	H	Ts	L	10	2 d	50	96	94	198
3	H	Ts	LI	10	1 h	-60	83	98	199
4	TBS	Boc	LII	2	1 d	-40	83	94	200

**Figura 3.4**

A pesar de los desalentadores resultados obtenidos en el desarrollo de una variante asimétrica, las reactividades sin precedentes de nuestra metodología de reacción AFC nos impulsó a continuar explorando su alcance estructural, tanto en cuanto a la sustitución en la imina como en el areno nucleófilo.

197. Y.-X. Jia, J.-H. Xie, H.-F. Duan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1621.

198. Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.

199. Q. Kang, Z.-A. Zhao S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484.

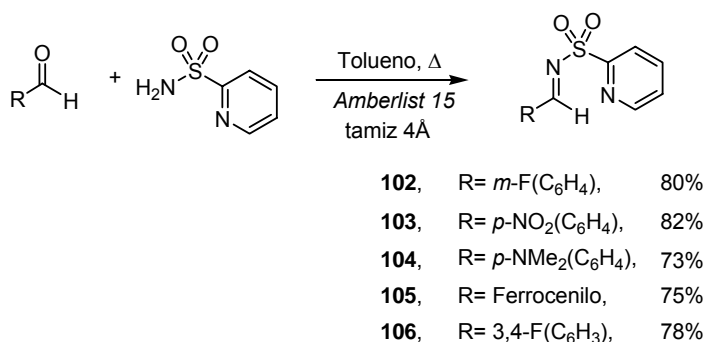
200. M. Terada, S. Yokohama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1863.

3.4.3 Alcance estructural de la reacción AFC de 2-piridilsulfonil iminas

Los estudios previos habían permitido establecer como condiciones óptimas el tratamiento de la *N*-2-piridilsulfonil imina **10** con 2 equivalentes de nucleófilo *N*-metilindol en presencia de 10 mol% de Cu(OTf)₂/(±)-BINAP (se eligió este ligando al ser más económico que la dppf) en CH₂Cl₂ (0.1 M) a temperatura ambiente. En estas condiciones decidimos examinar el alcance estructural del proceso.

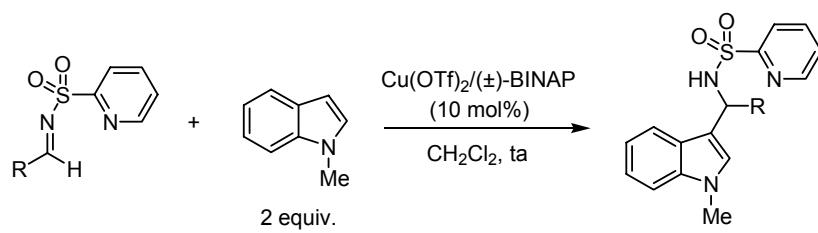
a) Sustitución en el sustrato imínico

En primer lugar preparamos una amplia batería de *N*-2-piridilsulfonil aldiminas aromáticas por condensación directa de la 2-piridilsulfonamida con el correspondiente aldehído en las condiciones habituales. Las iminas **62-66** ya habían sido empleadas en las adiciones de RZnBr (capítulo 2), por lo que su síntesis se recogió en el apartado 2.7.3. Adicionalmente, se prepararon las iminas **102-106** que, al igual que en los casos anteriores, se aislaron con buenos rendimientos (73-82%) como sólidos estables tras trituración del crudo de reacción con una mezcla 1:1 Et₂O/*n*-hexano (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

Con estas nueve 2-piridilsulfonil aldiminas (**62-66** y **102-106**) se estudió la reacción de Friedel-Crafts con *N*-metilindol (Tabla 3.8).

Tabla 3.8 Alcance estructural con respecto a la sustitución en la imina


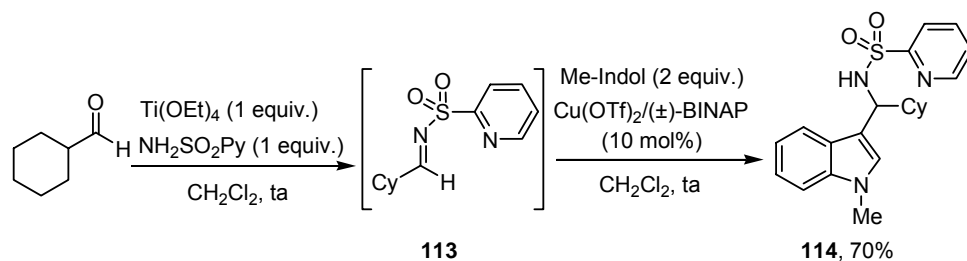
Entrada	R	Imina	Tiempo (min)	Prod.	Rdto (%) ^a
1		10	5	101	72
2		62	5	107	90
3		63	25	108	70
4		66	5	109	85
5		64	5	110	73
6		65	5	111	78
7		102	5	112	70
8		103	12 h	-	-
9		105	12 h	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

La reacción es altamente eficaz con iminas portadoras de grupos atractores de electrones o moderadamente dadores de electrones en posiciones *orto*, *meta* o *para* del anillo aromático (entradas 1-7). Incluso la imina del *p*-metoxibenzaldehído proporcionó con buen rendimiento (70%) el correspondiente producto AFC **108**, si bien mostró una reactividad ligeramente inferior (25 minutos de reacción en lugar de 5 minutos, entrada 3). Desafortunadamente, iminas aromáticas con grupos fuertemente donadores, como el *p*-*N,N*-dimetilaminofenilo o el ferrocenilo, resultaron inertes en la reacción AFC (entradas 8 y 9).

Teniendo en cuenta que las únicas iminas que se han estudiado en reacciones AFC son las derivadas de glioxalato, trifluoroaldehído, o aldehídos aromáticos, resultaba muy interesante poner a prueba nuestra metodología frente a iminas derivadas de aldehídos alifáticos enolizables. La ausencia de precedentes bibliográficos sobre el empleo de este tipo de sustratos en reacciones AFC muy probablemente está relacionada con su elevada inestabilidad (gran propensión a sufrir enolización e hidrólisis).

De hecho, cuando intentamos preparar la *N*-2-piridilsulfonyl imina del ciclohexanocarbaldehído en las condiciones anteriormente empleadas para la formación de iminas aromáticas (tamiz molecular y Amberlist 15 a reflujo de tolueno), únicamente se aislaron productos de descomposición y material de partida. Tras ensayar un buen número de procedimientos descritos en la bibliografía para la síntesis de iminas alifáticas, encontramos que el tratamiento de una mezcla equimolar de ciclohexanocarbaldehído y 2-piridilsulfonamida con 1 equivalente de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente²⁰¹ conduce limpiamente a la formación de la imina **113** de forma cuantitativa, según se observa al seguir la reacción por cromatografía en capa fina. Sin embargo, todos los intentos de aislar pura la imina **113** resultaron en la obtención de productos de descomposición, por lo que optamos por ensayar la reacción AFC con la imina generada *in situ*. Así, una vez que se observa la formación de la imina **113** por cromatografía de capa fina, la mezcla se filtra bajo atmósfera de nitrógeno a través de una placa filtrante directamente sobre una disolución de $\text{Cu}(\text{OTf})_2/(\pm)\text{-BINAP}$ (10 mol%) y *N*-metilindol (2 equivalentes), en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, observándose la formación del correspondiente aducto AFC **114** en tan sólo 5 minutos de reacción. La sulfonamida resultante **114** se aisló con un 70% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.27).



Esquema 3.27

201. a) F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. b) J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

b) Diversidad estructural en el areno nucleófilo

Una vez comprobada la amplia generalidad del proceso con respecto a la sustitución en la imina, abordamos el estudio de su versatilidad en cuanto al reactivo aromático nucleófilo. Conviene recordar en este punto que hasta el desarrollo de nuestro trabajo los escasos sistemas catalíticos descritos de reacción AFC de iminas derivadas de aldehídos aromáticos eran aplicables a un grupo muy reducido de arenos activados: 1,3,5-trimetoxibenceno¹⁶⁹, 2-metoxifurano¹⁷⁵ e indol (o alguno de sus derivados)¹⁹⁷⁻²⁰⁰.

Como se muestra en la Tabla 3.9, una amplia variedad de compuestos heteroaromáticos ricos en electrones participan eficazmente en la reacción AFC con la N-sulfonilpiridil imina modelo **10**. La reacción con una nutrida selección de derivados de indol diferentemente sustituidos (entradas 1-7), N-metilpirrol (entrada 8) y 2-metoxitiofeno (entrada 9), se completa en menos de 5 minutos, poniendo una vez más de relieve la extraordinaria reactividad de este sistema catalítico. La reacción es compatible con indoles portadores de grupos dadores de electrones (entradas 3 y 4) como el 5-metoxiindol (**117**) y su N-metilderivado (**116**), a pesar de la conocida tendencia de este tipo de compuestos a polimerizar en medio ácido. La presencia de sustituyentes en C-2, contigua a la posición reactiva del sistema indólico (sustratos **118** y **119**, entradas 5 y 6), no afecta a la reactividad. Por otra parte, en el caso de que exista un sustituyente en la posición C-3 del indol (entrada 7) se produce limpiamente la reacción AFC por la posición C-2²⁰². También es muy destacable la completa regioselectividad y elevada reactividad en la reacción del N-metilpirrol (entrada 8) y 2-metoxitiofeno (entrada 9).

El furano, que es conocido por su escasa reactividad (incluso frente a iminas derivadas de glioxalatos)^{161b}, proporcionó el producto de adición **123** con un aceptable rendimiento tras 15 horas de reacción (entrada 10). Por otra parte, su derivado más nucleófilo, el 2-metoxifurano, condujo a la sulfonamida **124** con un 69% de rendimiento tras 90 minutos de reacción (entrada 11).

169. Y. Luo, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2004**, 1930.

175. D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.

197. Y.-X. Jia, J.-H. Xie, H.-F. Duan, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1621.

198. Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.

199. Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484.

200. M. Terada, S. Yokohama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1863.

202. Para un ejemplo sobre la reacción de SEAr de indoles 3-sustituidos por la posición C-2, véase ref 163b: F. Lei, Y.-J. Chen, Y. Siu, L. Liu, D. Wang, *Synlett* **2003**, 1160.

161b.S. Saaby, P. Bayón, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4352.

Tabla 3.9 Reacción AFC de la imina **10** con diversos heteroaril arenos

Entrada	Ar-H	Producto	t (m)	Rdto (%) ^a
1		101 R = Me	≤ 5	72
2		115 R = H		82
3		116 R = Me	≤ 5	93
4		117 R = H		89
5		118 R = Me	≤ 5	80
6		119 R = Ph		70
7		120	≤ 5	75
8		121	≤ 5	72
9		122	≤ 5	65
10		123 R = H	15 h	50
11		124 R = OMe	1.5 h	69

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

Entre los nucleófilos no heteroaromáticos examinados (Tabla 3.10), la *N,N*-dimetil-3-metoxianilina (entrada 1), el 1-metoxinaftaleno (entrada 2) y el 1,3,5-trimetoxibenceno (entrada 4) también producen la reacción AFC con la imina **10** con completo regiocontrol, conduciendo a los correspondientes aductos con rendimientos satisfactorios (65-76%). En cambio, cuando se empleó el 1-naftol, la reacción evolucionó con buen rendimiento (63%) para dar una mezcla de regioisómeros *orto/para* que no pudo ser separada por columna cromatográfica (entrada 3). La reacción es en general más lenta que con derivados heteroaromáticos (6-8 h), excepto en el caso del 1,3,5-trimetoxibenceno, que se completa en menos de 5 minutos (entrada 4). Desafortunadamente, no se observó reacción con compuestos

aromáticos menos activados como la *p*-*N,N*-dimetilnilina (entrada 5) o el *p*-anisol (entrada 6), incluso tras tiempos de reacción muy prolongados (24 h).

Tabla 3.10 Reacción AFC de la imina **10** con arenos activados

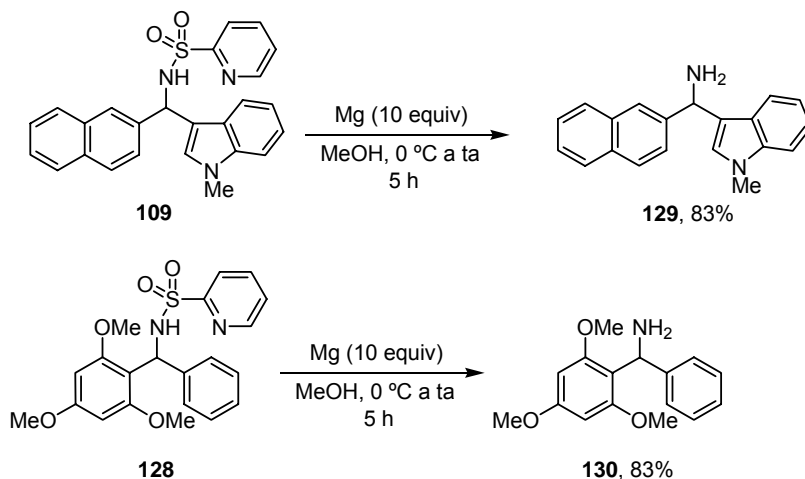
Entrada	Ar-H	Producto	t (h)	Rdto(%) ^a
1		125	8	73
2		126	6	65
3		127	6	63 (1:1) ^b
4		128	≤ 5 min	76
5		-	24	-
6		-	24	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Mezcla 1:1 de regioisómeros *orto/para*

3.4.4 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas

Desde un punto de vista práctico es importante mencionar que las sulfonamidas resultantes de la reacción AFC son en general sólidos estables y fáciles de manejar, pudiéndose purificar mediante una simple recristalización en muchos casos. Sin embargo, para que estos productos tuvieran utilidad sintética resultaba imprescindible disponer de un método que permitiera su fácil desprotección en condiciones suaves.

Como pudo constatarse en el capítulo anterior, una de las ventajas del grupo *N*-2-piridilsulfonilo frente a otros grupos sulfonilo es su fácil eliminación mediante tratamiento con magnesio en metanol¹⁴⁵. La compatibilidad de este método de desprotección con las diarilsulfonamidas obtenidas se demostró sometiendo los productos **109** y **128** a tratamiento con exceso de Mg (10 equiv) en MeOH a 0 °C y dejando evolucionar la mezcla a temperatura ambiente. Se obtuvieron así limpiamente las correspondientes diarilaminas **129** y **130**, con excelentes rendimiento (83% en ambos casos, Esquema 3.28).



Esquema 3.28

145. C. S. Pak, D. S. Lim, *Synth. Commun.* **2001**, 2209.

3.5.- SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS NO SIMÉTRICOS

Con objeto de extender el potencial sintético de estos aductos de diaril 2-piridilsulfonamida, otro de los objetivos que nos habíamos planteado consistía en el desarrollo de una síntesis de TAM no simétricos mediante doble reacción de sustitución electrófila aromática con dos arenos nucleófilos diferentes (Tabla 3.11).

Debido a su mayor eficacia química, inicialmente nos planteamos la posibilidad de efectuar las dos reacciones de tipo Friedel-Crafts sobre la imina **10** de forma “*one pot*”, es decir, sin que fuese necesario aislar la sulfonamida intermedia. Para ello, una vez que se observó por cromatografía en capa fina que se había completado la reacción entre la imina **10** y el *N*-metilindol, se añadió a la mezcla de reacción un segundo areno nucleófilo: el 5-metoxi-1-metilindol. Sin embargo, no se observó reacción alguna tras 24 h de reacción a temperatura ambiente. Afortunadamente, la segunda reacción de Friedel-Crafts se produjo limpiamente en tan sólo 20 minutos cuando, una vez añadido el segundo nucleófilo, la temperatura de reacción se incrementó a 40-45 °C, aislándose el correspondiente TAM **131** con un rendimiento del 65% (entrada 1).

Al igual que en la primera reacción AFC, el catalizador de cobre(II) desempeña un papel crucial también en la segunda reacción AFC. Así, no se observó reacción tras aislar la sulfonamida intermedia **101** y tratarla con 1 equivalente de 5-metoxi-1-metilindol a reflujo de CH₂Cl₂ durante 24 h. Por el contrario, al añadir Cu(OTf)₂/(±)-BINAP (10 mol%) se observó su rápida conversión en **131**.

La Tabla 3.11 muestra el amplio alcance estructural de esta síntesis “*one pot*” de indolildiarilmetanos con respecto a la naturaleza del nucleófilo aromático Ar³-H (productos **131-138**). En este sentido, es interesante destacar que el rango de compuestos aromáticos nucleófilos capaces de efectuar la segunda reacción de sustitución electrófila (Ar³-H) resultó ser más amplio que en el caso de Ar²-H, permitiendo la introducción de restos aromáticos menos activados, como la *N,N*-dimetilaniлина (entrada 7). En general, los TAM se obtuvieron con buenos rendimientos globales (46-73%).

Tabla 3.11 Síntesis *one-pot* de TAM asimétricamente sustituidos

$\text{Ar}^1\text{-CH=N-SO}_2(2\text{-Py}) + \text{Ar}^2\text{-H} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{\text{Cu(OTf)}_2(\pm)\text{-BINAP (10 mol\%)}} \left[\text{Ar}^1\text{-CH(N-SO}_2(2\text{-Py))Ar}^2 \right] \xrightarrow[20-120 \text{ min}]{\text{Ar}^3\text{-H, 45 }^\circ\text{C}} \text{Ar}^1\text{-CH(Ar}^2\text{)Ar}^3$					
Entrada	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Prod.	Rdto (%) ^a
1				131	65
2				132	65
3				133	57
4				134	60
5				135	46
6				136	63
7				137	43
8				138	73

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

Desafortunadamente, esta síntesis “*one pot*” de triarilmetanos no resultó efectiva con sustratos que carecían de un sustituyente indólico (Ar²-H = derivado de indol). Por ejemplo, no se observó reacción entre la sulfonamida **125** y el 1,3,5-trimetoxibenceno tras 24 horas de reacción en DCE (o CH₃CN) a 60 °C.

La extensión de esta metodología a la preparación de TAM que no contengan necesariamente una unidad de indol nos obligó a investigar con más detalle la segunda reacción de sustitución electrófila aromática. Decidimos por tanto aislar los aductos sulfonamidas resultantes de la reacción AFC y estudiar su reactividad frente a diversos ácidos de Lewis. Tras una ardua experimentación encontramos que el desplazamiento del grupo 2-piridilsulfonamido tenía lugar eficazmente en presencia de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) y condiciones más enérgicas (CH_3CN a 60 °C, 12 h)²⁰³. Según se aprecia en la Tabla 3.12, estas condiciones son compatibles con una amplia variedad de compuestos aromáticos y heteroaromáticos.

Tabla 3.12 Síntesis de TAM diferentemente trisustituídos

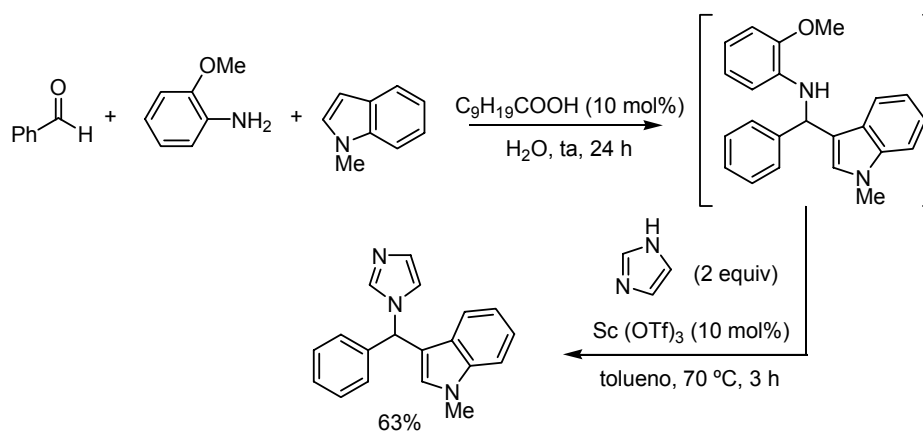
$\text{Ar}^1-\text{CH}(\text{SO}_2(2\text{-Py}))-\text{Ar}^2 + \text{Ar}^3\text{-H} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, 60 }^\circ\text{C, 12 h}]{\text{Sc}(\text{OTf})_3 (10 \text{ mol}\%)}$ $\text{Ar}^1-\text{CH}(\text{Ar}^3)-\text{Ar}^2$					
Entrada	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Prod.	Rdto (%) ^a
1				139	65
2				140	65
3				141	57
4				142	57
5				143	57
6				144	44

^a En producto puro tras cromatografía en columna.

203. Se obtuvieron rendimientos muy bajos o no se observó reacción al tratar la sulfonamida **125** con 1,3,5-trimetoxibenceno en presencia de otros ácidos de Lewis, tales como $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ o AlCl_3 .

Este método proporciona acceso a TAM con tres grupos aromáticos diferentes con rendimientos razonables (44-65%). Particularmente destacable es el hecho de que esta metodología permite la preparación de TAM con sustituyentes aromáticos pobres en electrones (entradas 2 y 6), que son compuestos difíciles de preparar por otras rutas^{193a,204}. Además, los TAM que contienen en su estructura grupos dadores y aceptores de electrones poseen interesantes propiedades en el campo de la conductividad y en la formación de complejos de transferencia de carga²⁰⁵.

En general, puede decirse que este protocolo de doble reacción de sustitución electrófila aromática de compuestos ricos en electrones con *N*-2-piridilsulfonyl iminas constituye el método de síntesis de TAM más eficaz y versátil de cuantos se han descrito hasta la fecha. Inspirándose en nuestro trabajo²⁰⁶, recientemente el grupo de Kobayashi²⁰⁷ ha desarrollado un método *one pot* de síntesis de 1-pirazolildiarilmetanos indolil-sustituídos mediante adición de tipo Friedel-Crafts catalizada por ácidos de Brönsted de derivados de indol a *N*-ariliminas coordinantes, seguido del desplazamiento de la unidad de *o*-anisidina por el pirazol en presencia de Sc(OTf)₃ como ácido de Lewis (Esquema 3.29).



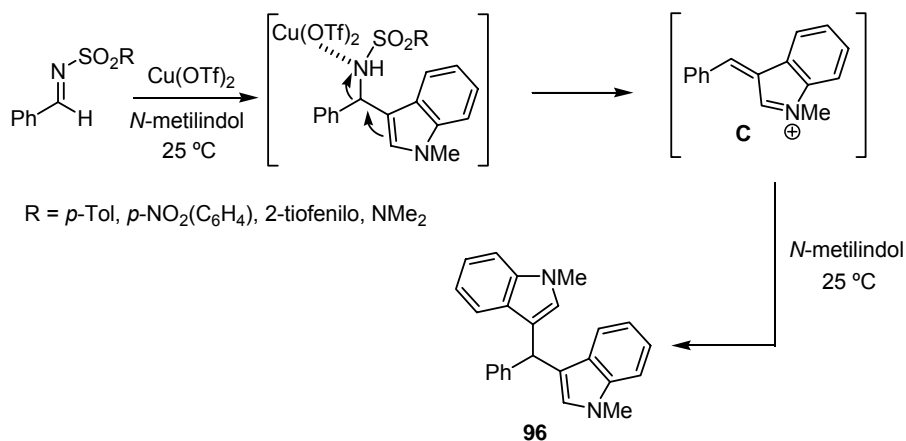
Esquema 3.29

193a. S. K. Das, Shagufta, G. Panda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3097.204. A. R. Katrizky, D. Toader, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4137.205. R. Foster, *Organic Charge-Transfer Complex*, Academic Press INC., London LTD, 1969.206. J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 469.207. S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4939.

3.6.- INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

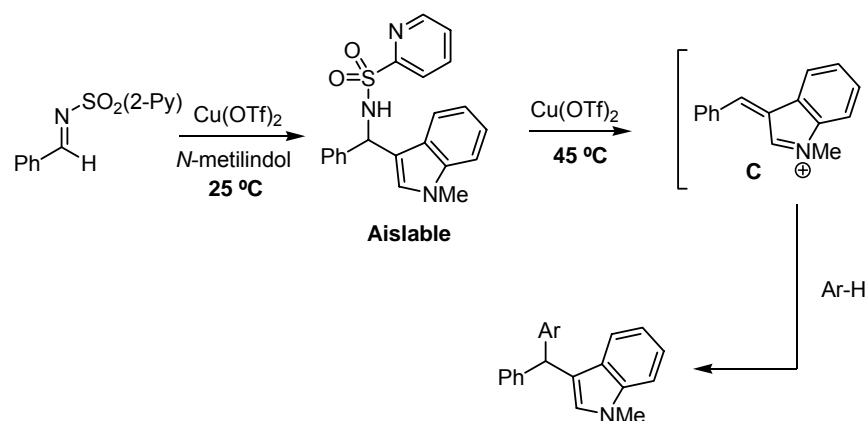
Asumiendo que el papel del ácido de Lewis es el de activar la imina incrementando su carácter electrófilo y facilitando en consecuencia la reacción Friedel-Crafts, el diferente resultado obtenido en la reacción catalizada por sales de cobre(I) o cobre(II) debe estar relacionado con su distinto carácter ácido de Lewis, mucho más acusado en el caso del $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ que el CuOTf .

La mayor electrofilia de las sales de cobre(II) podría explicar la tendencia del sistema catalítico $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BINAP}$ a inducir la formación del derivado bisindol **96** en el caso de las *N*-sulfonil iminas (**1**, **8**, **9** y **11**) no portadoras del grupo 2-piridilo (Esquema 3.30). Tras la reacción inicial AFC entre la imina y el *N*-metilindol, la coordinación del $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ con el átomo de nitrógeno activaría la eliminación del grupo sulfonamida para dar el catión estabilizado de tipo azafulvaleno **C**, que sufriría a continuación el ataque de otra molécula de *N*-metilindol.



Esquema 3.30

Sin embargo, el diferente comportamiento de la *N*-(2-piridil)sulfonil imina, que es el único sustrato entre todos los estudiados cuya reacción se detiene con completa selectividad en el primer producto AFC, debe estar relacionado con el modo de coordinación de la sulfonamida resultante al ácido de Lewis. La participación del nitrógeno piridínico en dicha coordinación debe disminuir la afinidad del metal por el nitrógeno sp^3 de tipo amina, siendo desfavorable la eliminación del grupo sulfonamida a temperatura ambiente (Esquema 3.31). Sin embargo, la unidad coordinante 2-piridina no inhibe completamente el papel activante del ácido de Lewis, ya que el desplazamiento del grupo 2-PySO₂NH₂ se produce de forma eficaz en presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ a 45 °C, según se demostró en la síntesis “*one pot*” de TAM.



En definitiva, el grupo 2-piridilsulfonilo no sólo activa la imina a través de una coordinación bidentada en la primera reacción AFC catalizada por cobre, sino que también actuaría atenuando la reactividad de la segunda reacción de Friedel-Crafts, permitiendo la formación selectiva del producto AFC o del TAM en función de la temperatura de reacción empleada.

Con objeto de aportar alguna luz sobre el origen de este peculiar comportamiento de las 2-piridilsulfonil iminas en la reacción AFC catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BINAP}$, decidimos estudiar mediante cálculos teóricos la etapa de eliminación del grupo sulfonamido catalizada por el sistema $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{difosfina}$ ²⁰⁸. Concretamente nos propusimos analizar los posibles modos de coordinación del complejo de cobre de los aductos AFC, y su evolución a lo largo de la coordenada de reacción hasta los correspondientes productos de eliminación, analizando también las estructuras y contenido energético de los estados de transición involucrados en el proceso. Para este estudio comparativo se han considerado los derivados *N*-sulfonilados de la difenilmetilamina con grupos *N*-fenilsulfonilo y *N*-(2-piridil)sulfonilo como modelos simplificados de los aductos AFC de partida, y el 1,2-bis(dimetilfosfino)etano como modelo simplificado del ligando difosfina BINAP.

208. Los cálculos teóricos que se recogen en esta Memoria han sido realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Inés Alonso Montero.

Todos los complejos y estados de transición estudiados han sido optimizados por métodos DFT (B3LYP)²⁰⁹ utilizando el paquete de programas Gaussian 03²¹⁰. La base LANL2DZ²¹¹ se empleó para el átomo de cobre, mientras que para el resto de átomos se empleó la base 6-31G^{*212}.

En las Figuras 3.5a y 3.5b se muestran los diagramas de energía para la ruptura del enlace C–NH₂SO₂R de los derivados de N-fenilsulfonil difenilmetilamina y N-(2-piridil)sulfonil difenilmetilamina, respectivamente. En ambos casos se observa que la eliminación del grupo sulfonilo es un proceso exotérmico, si bien la reacción del derivado N-fenilsulfonilado es más favorable energéticamente (–37.6 kcal/mol) que la de la sulfonamida con un grupo 2-piridilsulfonilo (–27.5 kcal/mol). De acuerdo con estos cálculos teóricos, el diferente comportamiento entre ambos sustratos podría deberse a su distinto modo de coordinación al ácido de Lewis. Así, después de considerar varias geometrías se ha encontrado que en ausencia de un grupo heteroarilsulfonilo coordinante el complejo de cobre(II) del aducto AFC más favorable energéticamente es el complejo **LIII**, de coordinación N,O, en el que el metal se coordina a través de un ciclo de 4 miembros al nitrógeno amínico y a uno de los oxígenos sulfonílicos. En cambio, la optimización del complejo de cobre del derivado de 2-piridilsulfonamida condujo a la estructura **LV**, también de coordinación N,O pero en el que el átomo de cobre se encuentra unido al nitrógeno piridínico y a un oxígeno sulfonílico, lo que ya sugiere una ruptura menos favorable del enlace C–N en la posterior reacción de Friedel-Crafts (Figura 3.5b).

También se han estudiado los correspondientes productos de eliminación, atendiendo sobre todo al modo de coordinación del grupo saliente (**LIV** y **LVI**), y especialmente a los estados de transición que conducen a ellos (**ET¹** y **ET²**, respectivamente). El complejo **LIII** evoluciona al amiduro **LIV** a través del estado de

-
209. a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
210. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03*, revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
211. P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 270.
212. a) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724. b) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. c) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213.

transición **ET**¹ sin que se produzca cambio alguno en el modo de coordinación del cobre al grupo sulfonamida en el transcurso del proceso (coordinación N,O a través de un ciclo de cuatro eslabones). Sin embargo, como se recoge en la Figura 3.5b, el complejo **LV** debe evolucionar hacia un estado de transición tricoordinado (**ET**²), en el que el átomo de cobre se encuentra unido a ambos nitrógenos (piridínico y amínico) y a un oxígeno sulfonílico. En consecuencia, la energía de disociación para alcanzar el **ET**² resultó ser 7.0 Kcal/mol mayor que la necesaria para alcanzar el **ET**¹. Este resultado concuerda perfectamente con la mayor reactividad observada experimentalmente para el derivado con el grupo *N*-tosilo en la segunda reacción de Friedel-Crafts. Como se recordará este tipo de sustratos reaccionan a temperatura ambiente, mientras que las sulfonamidas portadoras del grupo 2-piridilsulfonilo requieren calefacción a 45 °C.

Por último, la estructura más estable del complejo **LVI**, resultante de la eliminación del grupo 2-piridilsulfonamido, mostró coordinación N,N al metal a través de un ciclo de 5 miembros en el que el átomo de cobre(II) se une a los nitrógenos amínico y piridínico.

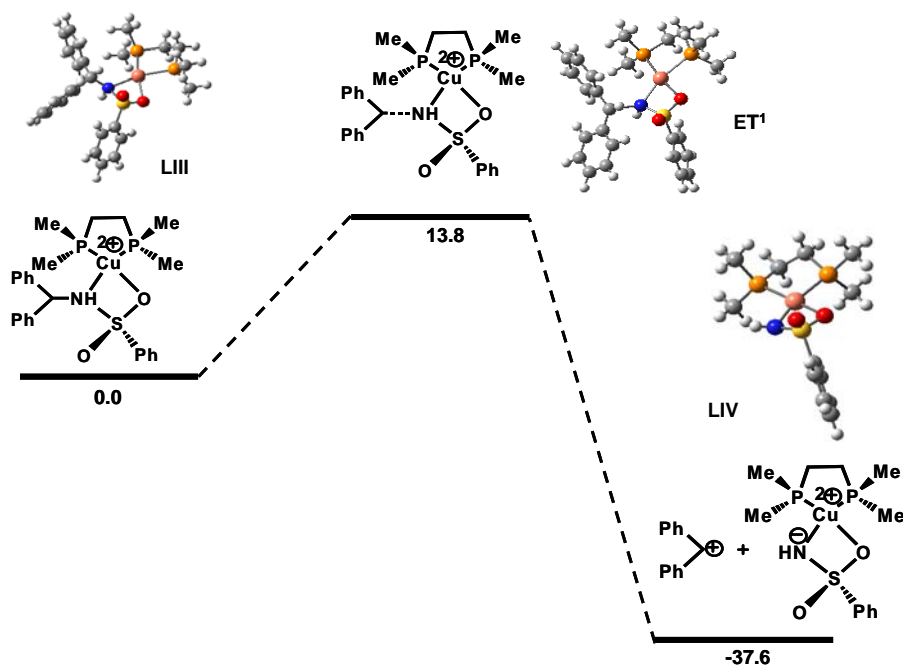


Figura 3.5a

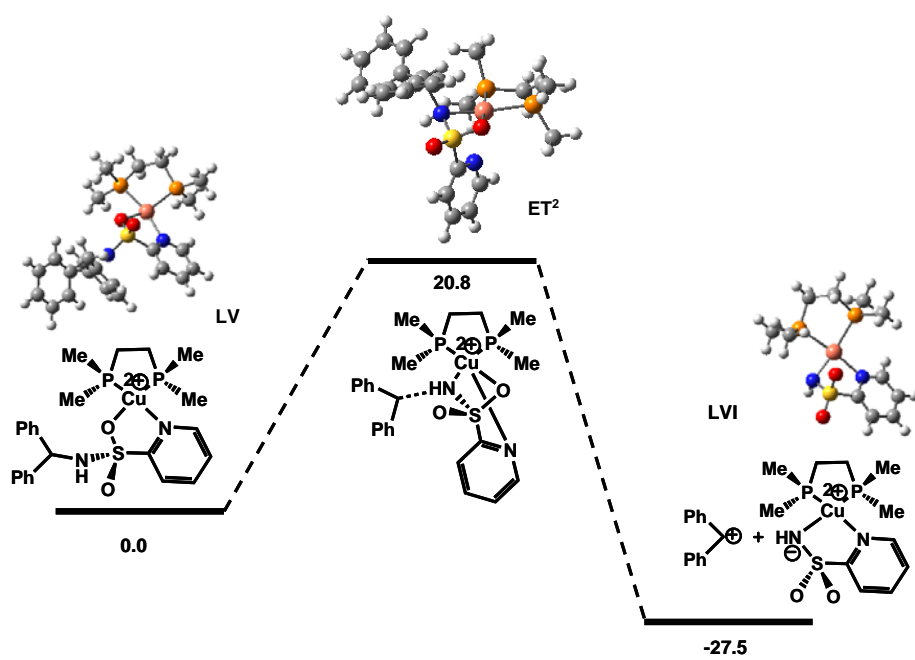
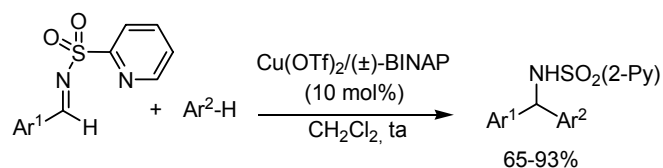
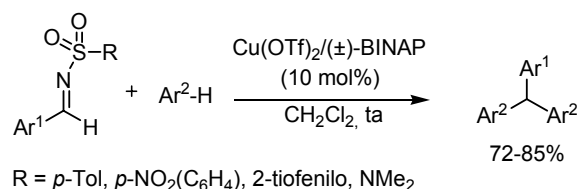


Figura 3.5b

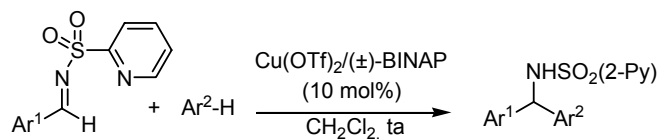
Estos estudios teóricos nos han permitido identificar que el modo de coordinación del ácido de Lewis (Cu^{2+}) a la sulfonamida dibencílica es probablemente el principal aspecto estructural que determina la diferente selectividad observada entre *N*-(2-piridil)sulfonamidas y otras sulfonamidas en su posterior reacción Friedel-Crafts.

3.7.- CONCLUSIONES

1) La investigación recogida en el presente capítulo demuestra que la presencia de un grupo protector coordinante 2-piridilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico ha resultado clave para el **desarrollo de una nueva metodología altamente eficaz de reacción AFC catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BINAP}$** (10 mol%) entre iminas y compuestos aromáticos ricos en electrones. Mientras que las iminas con grupos *N*-Ts, *N*-(*p*-Ns), *N*- SO_2NMe_2 o *N*-(2-tiofenil)sulfonilo conducen con completa selectividad a los productos de doble sustitución electrófila aromática, el derivado *N*-(2-piridil)sulfonilo proporciona exclusivamente y con elevada eficacia el correspondiente aducto AFC (dibencil 2-piridilsulfonamidas).

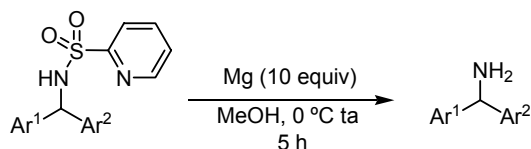


2) La reactividad de este nuevo sistema catalítico es tal que permite la adición de tipo Friedel-Crafts de una amplia variedad de derivados aromáticos nucleófilos a iminas con rendimientos generalmente superiores al 70% en menos de 5 minutos de reacción. El alcance estructural del proceso es muy amplio, tanto respecto a la sustitución en la imina (sustituyentes aromáticos y alifáticos) como a la naturaleza del areno nucleófilo (compuestos aromáticos y heteroaromáticos). Es importante destacar que hasta la fecha no se había descrito en la bibliografía un sistema catalítico que combinase tales niveles de reactividad y versatilidad en la reacción AFC de iminas derivadas de aldehídos aromáticos.

**23 Ejemplos**

Ar¹ = Ph	Ar² = N-Metilindol	72%
2-Naftilo	N-Metilindol	85%
Ph	1,3,5 trimetoxibenceno	76%
Ph	N-Metilpirrol	72%

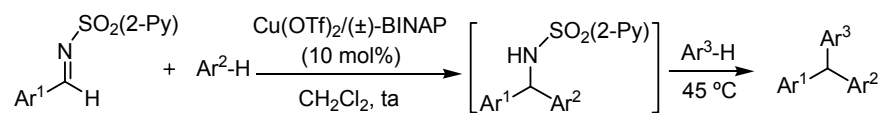
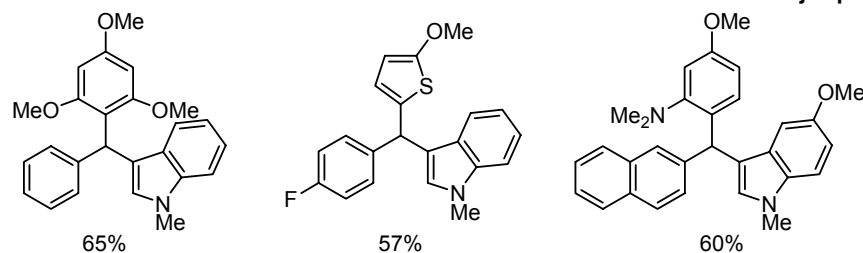
3) Esta metodología proporciona una **ruta de acceso muy directa y eficaz a diarilmetilaminas**, ya que las N-2-piridilsulfonamidas resultantes de la reacción AFC se desprotegen en condiciones suaves. El simple tratamiento de los aductos AFC con exceso de magnesio en metanol a 0 °C o temperatura ambiente conduce a las correspondientes aminas libres con rendimientos superiores al 80%.



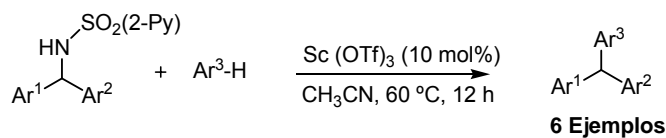
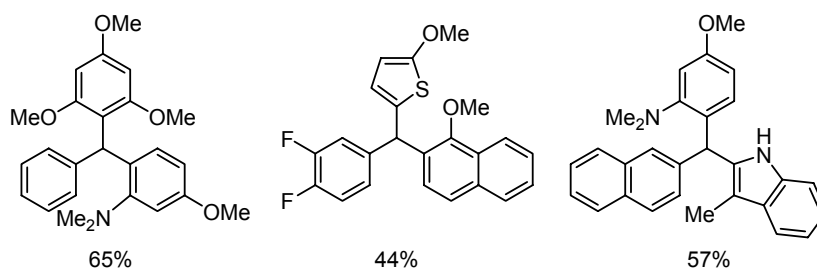
Ar¹ = Ph	Ar² = 1,3,5 trimetoxibenceno	83%
2-Naftilo	N-Metilindol	83%

4) El potencial sintético de esta metodología se ha extendido a la síntesis de triarilmetanos (TAM) asimétricamente sustituidos mediante la adición secuencial de tipo Friedel-Crafts de dos nucleófilos aromáticos diferentes al sustrato imínico. Esta ruta es la más directa y versátil entre las descritas hasta el presente para la síntesis de este tipo de productos.

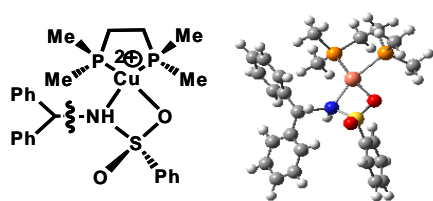
4a) En el caso de que uno de los sustituyentes aromáticos del aducto AFC (Ar¹ o Ar²) sea un derivado de indol, el desplazamiento del grupo 2-piridilsulfonamido por el compuesto aromático Ar³-H puede efectuarse sin necesidad de aislar el producto AFC, lo que representa una **síntesis “one pot” de TAM no simétricos** desde la N-(2-piridil)sulfonyl imina de partida (rendimiento global 46-70%).

**8 Ejemplos**

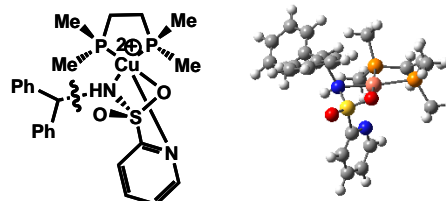
4b) Para la síntesis de TAM no simétricos que no contengan un sustituyente de tipo indólico, el desplazamiento del grupo 2-piridilsulfonamido requiere el aislamiento de la sulfonamida intermedia y su reacción con un compuesto aromático ($\text{Ar}^3\text{-H}$) en presencia de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, (10 mol%) en acetonitrilo a 60 °C. Se obtienen de este modo los correspondientes TAM con rendimientos aceptables (44-65%).

**6 Ejemplos**

5) Estudios teóricos de DFT apuntan al diferente modo de coordinación del ácido de Lewis (Cu^{2+}) al aducto AFC (dibencil sulfonamida) como el principal aspecto estructural que determina la diferente selectividad observada en el caso de las *N*-(2-piridil)sulfonil iminas (en comparación con otras *N*-sulfonil iminas estudiadas de menor capacidad coordinante). La participación del nitrógeno piridínico (en lugar del nitrógeno amínico) en la coordinación hace que la eliminación del grupo 2-piridilsulfonamido requiera pasar por un estado de transición más alto en energía que en el caso del tradicional grupo fenilsulfonilo, en el que el átomo de cobre(II) se encuentra coordinado directamente al nitrógeno sp^3 del grupo saliente.



Ruptura C-N muy favorable



Ruptura C-N menos favorable

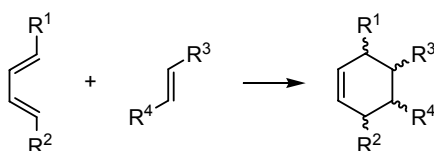
CAPÍTULO 4

Reacción de Hetero Diels-Alder de demanda
inversa de 1-azadienos

4.1. INTRODUCCIÓN: LA REACCIÓN HETERO DIELS-ALDER CON IMINAS

4.1.1. Aspectos generales sobre la reacción hetero Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis

La reacción de Diels-Alder, descrita por primera vez por Kurt Alder y Otto Diels²¹³ en 1928, constituye una de las herramientas sintéticas más versátiles en química orgánica. Dicho proceso consiste en una cicloadición concertada [4+2] entre un 1,3-dieno y un alqueno (dienófilo) que conduce, en una única etapa sintética, a la formación estereoselectiva de anillos de ciclohexeno en la que se generan dos nuevos enlaces carbono-carbono y hasta cuatro centros estereogénicos contiguos (Esquema 4.1). En la década de los 50, los trabajos pioneros de los grupos de Stork, con la síntesis de la cantaridina²¹⁴, y de Woodward, con la síntesis del colesterol²¹⁵ y de la reserpina²¹⁶, pusieron de relieve el potencial de esta reacción e impulsaron enormemente su aplicación a la síntesis de productos naturales²¹⁷.



Esquema 4.1

El descubrimiento de Yates y Eaton²¹⁸, en 1960, de que la velocidad de la reacción entre el antraceno y el anhídrido maleico se incrementaba 10⁵ veces en presencia de AlCl₃ puso de manifiesto, por primera vez, que la reacción de Diels-Alder podía llevarse a cabo en condiciones mucho más suaves en presencia de un ácido de Lewis que en condiciones térmicas. La catálisis por ácidos de Lewis puede considerarse como el detonante del progreso espectacular de esta reacción

213. O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.

214. G. Stork, E. E. VAN Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501.

215. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223.

216. R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1.

217. Para revisiones de reacciones Diels-Alder, véase: a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650. b) Y. Suzuki, T. Murata, K. Takao, K. Tadano, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, 60, 679. c) T. J. Brocksom, J. Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597. d) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3, 439. e) S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1365. f) K. Maruoka, en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. Ojima, I.; Wiley-VCH, New York, 2000, p. 467. g) D. A. Evans, J. S. Johnson, en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer: New York, 1999, Vol. 3, p. 1177.

218. P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.

emblemática de la química orgánica. Aunque de mucho menor impacto, otro importante avance consistió en el empleo de altas presiones para hacer más negativo el volumen de activación (a 1500 atm éste se reduce aproximadamente de -25 a -45 cm^3/mol), lo que se traduce en una aceleración del proceso. Sin embargo, los efectos son modestos, ya que típicamente se requieren 1500 atmósferas para observar un incremento de un orden de magnitud en la velocidad de reacción²¹⁹.

La reacción de Diels-Alder ha ido con el tiempo ampliando su alcance estructural, siendo especialmente relevante el descubrimiento de la versión intramolecular²²⁰ y la variante hetero Diels-Alder (HDA). Aunque esta última ha sido algo menos estudiada, constituye una herramienta extremadamente útil para la construcción regio- y estereocontrolada de sistemas heterocíclicos de seis eslabones (especialmente derivados de pirano y piperidina). Este tipo de unidad estructural se encuentra presente en una gran variedad de productos naturales con actividad biológica. En 1982 el grupo de Danishefsky publicó los primeros ejemplos de cicloadición entre dienos activados y aldehídos e iminas, demostrando que ambos procesos requieren catálisis por ácido de Lewis²²¹. Desde entonces esta reacción HDA ha recibido una gran atención, sobre todo debido al importante valor sintético de las dihidropiranonas y las dihidropiridonas resultantes de la reacción entre el dieno de Danishefsky y aldehídos e iminas, respectivamente.

El elevado grado de madurez que ha alcanzado la aplicación de ácidos de Lewis quirales en la reacción de Diels-Alder^{222,223}, especialmente durante la última década,

-
219. a) J. R. McCabe, C. A. Ecker, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 251. b) T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 407. c) R. V. Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 549.
220. Para una revisión reciente: K.-I. Takao, R. Munakata, K.-I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
221. a) S. Danishefsky, J. F. Kerwin, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 358.
222. Para revisiones de reacciones de homo Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis quirales, véase: a) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325. b) D. Carmona, M. P. Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 717. c) S. Abramson, N. Bellocq, D. Brunel, M. Lasperas, P. Moreau, en *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; Eds. D. E. de Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, Wiley-VCH: Weinheim, 2000, p. 261. d) L. C. Dias, *Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289. e) K. Maruoka, H. Yamamoto, en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, Wiley-VCH, New York, 1993, p. 413. f) H. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. g) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650. h) K. Maruoka, en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, Wiley-VCH, New York, 2000, p. 467. i) D. A. Evans, J. S. Johnson, en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer: New York, 1999, Vol. 3, p. 1177].
223. Para revisiones recientes sobre reacciones de hetero Diels-Alder asimétricas empleando ácidos de Lewis quirales, véase: a) L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Synlett* **2007**, 2147. b) K. A. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093. c) C. Bianchini, G. Giambastiani, *Chemtracts* **2002**, 15, 672. d) S. Kobayashi, en *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds. S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Wiley-VCH, New York, 2001, p. 187. e) K. Mikami, T. Masahiro, en *Lewis acids in Organic Synthesis*, Ed. H. Yamamoto, Wiley-VCH, Weinheim, 2000, Vol. 2, p. 799. f) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558. g) T. Ooi, K. Maruoka, en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer: New York, 1999, Vol. 3, p. 1237. h) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrian, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 605.

hace que hoy día sea relativamente frecuente encontrar en la bibliografía ejemplos en los que una reacción de homo Diels-Alder²²⁴ o HDA²²⁵ catalítica asimétrica constituye la etapa clave en la síntesis total de moléculas complejas. A ello ha contribuido poderosamente la existencia de un buen número de catalizadores quirales eficaces, así como el desarrollo de estudios mecanísticos que han aportado información fundamental sobre la actividad catalítica y el origen de la enantioselectividad proporcionada por dichos catalizadores.

Se hace muy difícil discutir la reacción HDA en el presente contexto sin intentar comprender el curso de la reacción desde un punto de vista mecanístico. La mayoría de las reacciones HDA pueden clasificarse en dos tipos en función de cómo responde la velocidad de la reacción a la introducción de sustituyentes dadores o atractores de electrones: procesos de demanda normal o de demanda inversa. El modo en el que los sustituyentes afectan a la velocidad de reacción puede racionalizarse atendiendo a las energías relativas de los orbitales moleculares frontera (OMF)²²⁶ del dieno y dienófilo. La Figura 4.1 recoge los diagramas de energía de OMF para las reacciones HDA de demanda normal (izquierda) y de demanda inversa (derecha) en ausencia y en presencia de un ácido de Lewis (AL).

-
224. Para una revisión bibliográfica sobre el empleo de esta estrategia en síntesis total, véase: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Mongtanon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. Para ejemplos recientes de síntesis de productos naturales utilizando Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis quirales: b) Q.-Y. Hu, G. Zhou, R. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708. c) D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563. d) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Magerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359. e) K. Tatsuka, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 143. f) A. K. Ghosh, M. Shirai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6231. g) H. Audrain, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487.
225. Para ejemplos recientes: a) T. Washio, R. Yamaguchi, T. Abe, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12037. b) U. Majumder, J. M. Cox, H. W. B. Johnson, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1736. c) I. Louis, N. L. Hungerford, E. J. Humphries, M. D. McLeon, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1118. d) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336. e) X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628. f) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5368. g) Q. Fan, L. Lin, J. Liu, Y. Huang, X. Feng, G. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2185. h) I. Paterson, C. A. Luckhurst, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749. i) Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793. j) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. R. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146. k) P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772.
226. R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.

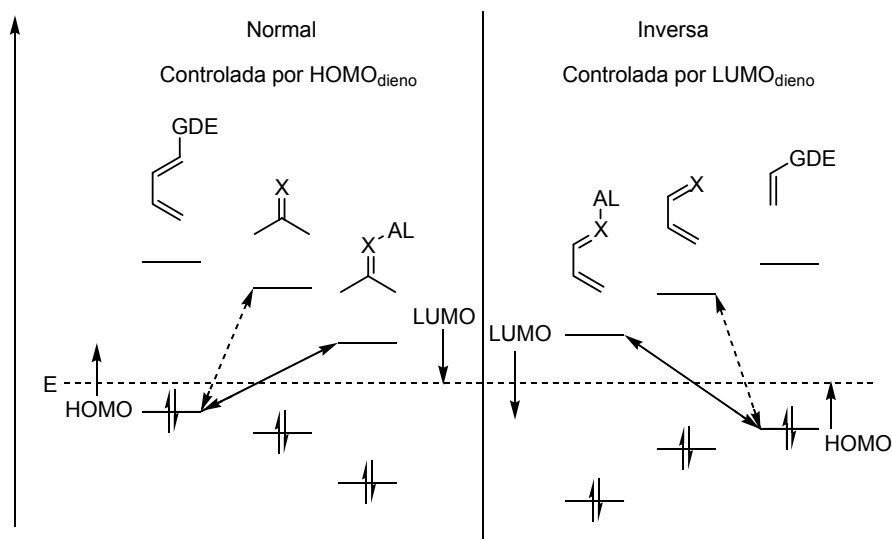


Figura 4.1

La teoría de OMF establece que la reacción entre dos compuestos está controlada por la eficiencia con la que interaccionan los orbitales moleculares de cada componente, que es tanto más eficaz cuanto más cercanos en energía se encuentren los orbitales implicados y mayor sea el solapamiento orbital. La reacción de demanda normal está controlada por las interacciones entre el orbital HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo y tiene lugar generalmente entre dienos ricos en electrones y dienófilos electrónicamente deficientes. En cambio, en la HDA de demanda inversa son el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo los orbitales implicados en la interacción más favorable, por lo que la presencia de grupos atractores de electrones (GAE) en el dieno y grupos dadores de electrones (GDE) en el dienófilo incrementan la reactividad del proceso.

El concepto de aceleración de la reacción HDA bajo catálisis por un ácido de Lewis se basa en la coordinación de éste al par de electrones no enlazante del grupo carbonílico o imínico²²⁷. La coordinación reversible de un ácido de Lewis al dienófilo produce una disminución sustancial de las energías de sus orbitales LUMO y HOMO, facilitándose la interacción del primero con el HOMO del dieno y rebajando con ello la energía de activación del proceso (Figura 4.1 izquierda, línea continua). La actividad catalítica del ácido de Lewis en la HDA de demanda inversa se debe a su

227. El fuerte descenso de la energía de activación en presencia de ácidos de Lewis se ha explicado por cálculos teóricos recurriendo también a la teoría de OMF: K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4094.

coordinación a un heteroátomo del 1,3-dieno. La consiguiente estabilización de sus orbitales LUMO y HOMO hacen en este caso más favorable la interacción LUMO-HOMO de dieno y dienófilo, respectivamente (Figura 4.1 derecha, línea continua).

La catálisis por ácido de Lewis también produce generalmente un aumento en la regioselectividad de la reacción Diels-Alder, que también está controlada por las interacciones HOMO-LUMO. La polaridad de los grupos carbonilo o imino presentes en el dieno o dienófilo introduce una fuerte desimetrización de los coeficientes orbitales del LUMO. La coordinación de estos grupos polares al ácido de Lewis produce en general un incremento en magnitud del coeficiente LUMO del carbono carbonílico o imínico, lo que se traduce en una mayor diferenciación y, por tanto, una mayor regioselectividad. En la Figura 4.2 se representan los niveles de energía y los valores de los coeficientes orbitales calculados teóricamente²²⁷ de la acroleína y la acroleína protonada (se empleó un protón como modelo de ácido de Lewis para los estudios teóricos).

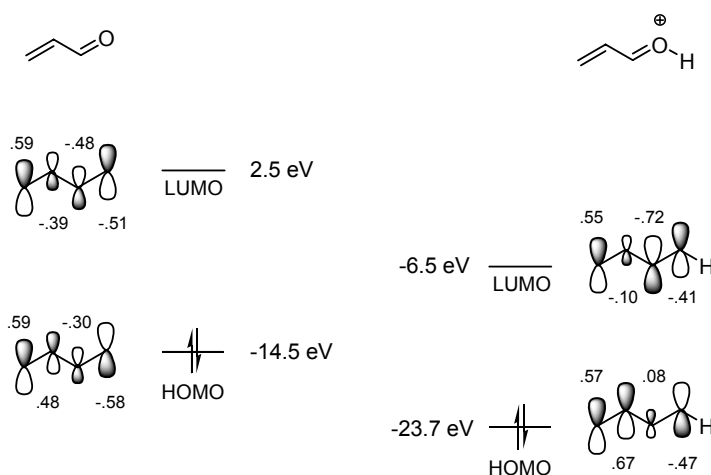


Figura 4.2

Por último, la selectividad *endo/exo* se ve asimismo afectada por la presencia de un ácido de Lewis ya que el mencionado aumento del coeficiente LUMO del carbono carbonílico o imínico afecta a las interacciones orbitales de segundo orden de éste con el HOMO del otro componente. Como puede apreciarse en la Figura 4.3, las interacciones de segundo orden dieno_(HOMO)-dienófilo_(LUMO) entre el 1,3-butadieno y el carbono carbonílico de la acroleína son superiores en la reacción catalizada. Sin embargo, aunque generalmente la catálisis produce una mejora de la *endo*-selectividad, hay que tener en cuenta la influencia del impedimento estérico que proporciona la coordinación del ácido de Lewis.

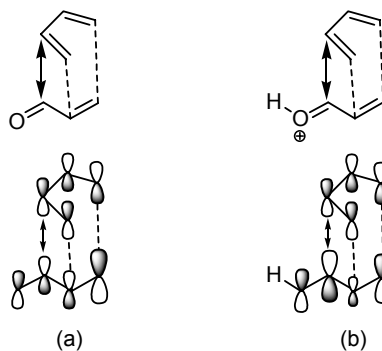
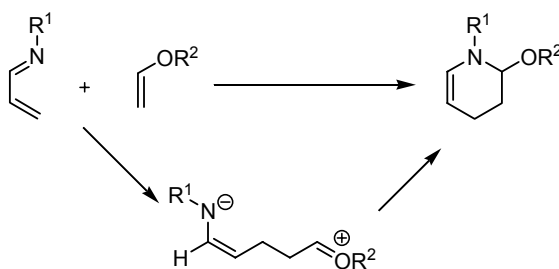


Figura 4.3

Dado que en la formación de los dos nuevos enlaces σ se conserva la simetría orbital, la reacción prosigue un mecanismo concertado de acuerdo con las reglas de Woodward y Hoffmann²²⁸. Sin embargo, la polarización que introducen los grupos dadores y atractores de electrones, así como la presencia de ácidos de Lewis, pueden alterar el mecanismo de la reacción. Por ejemplo, tanto la reacción entre dienos ricos en electrones e iminas (demanda normal) como la reacción entre iminodienos y olefinas ricas en electrones (demanda inversa) catalizada por ácidos de Lewis se asume que pueden transcurrir a través de dos posibles mecanismos: un proceso de adición concertado, o bien por etapas mediante adición de tipo Mannich (en el caso de la reacción de demanda normal) o Aldol-Michael (en la reacción de demanda inversa), seguida de ciclación (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

228. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr, 1970.

4.1.2 Reacción hetero Diels-Alder con iminas (aza Diels-Alder)

En comparación con el importante progreso alcanzado en la cicloadición catalítica asimétrica entre dienos ricos en electrones y compuestos carbonílicos²²⁹, que ha encontrado en la última década numerosas aplicaciones a la síntesis de productos naturales, la reacción análoga empleando iminas ha sido mucho menos estudiada, habiéndose desarrollado hasta el presente muy pocos precedentes relativamente generales. Este hecho resulta todavía más sorprendente si tenemos en cuenta que los derivados de piperidina ópticamente activos constituyen intermedios muy valiosos para la preparación de productos con actividad biológica tales como alcaloides, péptidos o aminoazúcares²³⁰. La Figura 4.4 recoge, a modo de ejemplo, algunas estructuras relevantes.

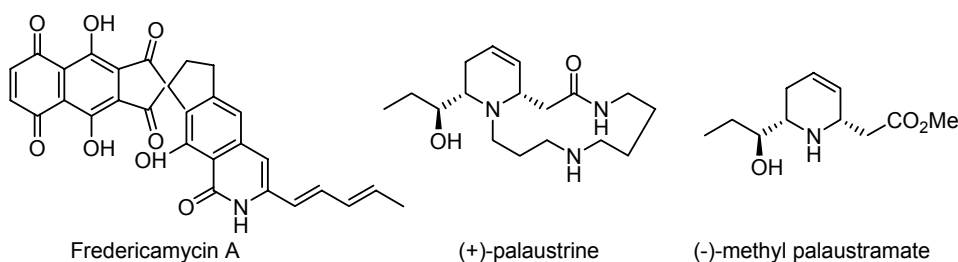


Figura 4.4

Entre los problemas asociados al uso de iminas en reacciones catalizadas por ácidos de Lewis destacan los siguientes:

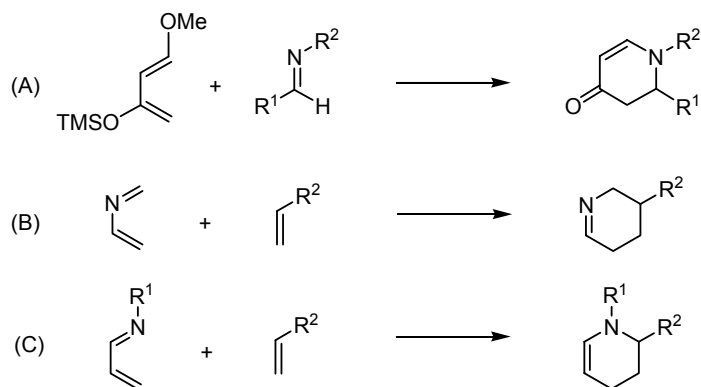
- 1) El átomo de nitrógeno imínico es más básico que el oxígeno carbonílico, por lo que se coordina más fuertemente al ácido de Lewis pudiendo desactivar el catalizador. Así mismo, la formación de complejos estables entre los productos de reacción y el ácido de Lewis puede inhibir el ciclo catalítico.
- 2) Las posibles configuraciones *E/Z* del doble enlace C=N aumentan el número posible de especies intermedias tras coordinación de la imina al ácido de Lewis.

229. Para una revisión reciente sobre la aplicación de la reacción HDA asimétrica a la síntesis de carbohidratos, véase: H. M. I. Osborn, D. Coisson, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41.

230. a) M. Rubiralta, E. Giralt, A. Díez, *Piperidine: Structure Preparation and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*; Elsevier: Amsterdam, 1991. b) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633. c) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. d) J. P. Michael, en *The Alkaloids*; G. A. Cordell, Ed.; Academic Press: San Diego, 2001; Vol. 55. e) D. L. Comins, S. Huang, C. L. McArdle, C. L. Ingalls, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 469.

Los factores anteriores, unidos a la menor electrofilia del carbono imínico comparada con la del carbono carbonílico, así como la dificultad de aislar y manejar algunas iminas, hacen que la reacción HDA catalítica asimétrica tanto con iminodienófilos como con azadienos se encuentre aún en su infancia. A pesar del desafío, este área ofrece un campo muy amplio y poco explorado para el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

Tal como se representa en el Esquema 4.3, existen tres aproximaciones posibles para la construcción de derivados de tetrahidropiridinas mediante reacción de aza Diels-Alder, según si el componente portador de la función nitrogenada es un iminodienófilo (A), un 2-azadieno (B) o un 1-azadieno (C). Sin pretender ser exhaustivo, a continuación se discuten los precedentes bibliográficos más relevantes de los tres tipos de variante aza Diels-Alder para la construcción de derivados piperidínicos, haciendo un especial énfasis en los métodos catalíticos asimétricos. Por estar más relacionado con la investigación desarrollada, se tratará más en profundidad la reactividad de 1-azadienos.



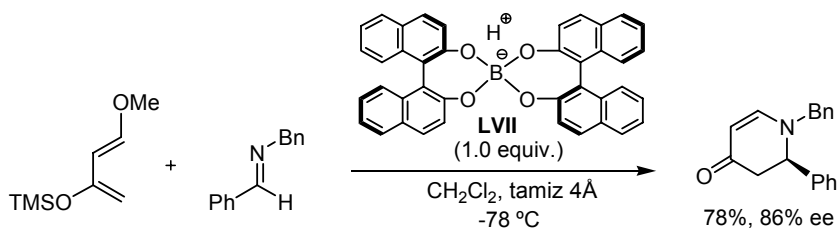
Esquema 4.3

4.2. REACCIÓN AZA DIELS-ALDER ASIMÉTRICA

4.2.1. Reacción HDA entre iminas y dienos ricos en electrones

La reacción de iminas con dienos ricos en electrones, en particular el dieno de Danishefsky, ha sido con mucha diferencia la aproximación más estudiada, habiéndose descrito en la última década un buen número de procedimientos catalizados por ácidos de Lewis quirales. A continuación se comentan los métodos catalíticos asimétricos más eficaces.

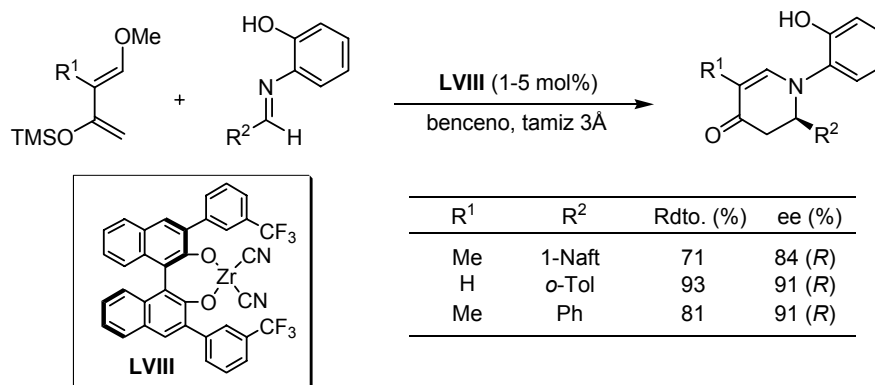
El grupo de Yamamoto²³¹ describió en 1992 la primera reacción HDA asimétrica de este tipo empleando complejos de boro como ácidos de Lewis²³² (Esquema 4.4). Aunque se obtienen buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades, es imprescindible el empleo de cantidades estequiométricas del catalizador (**LVII**).



Esquema 4.4

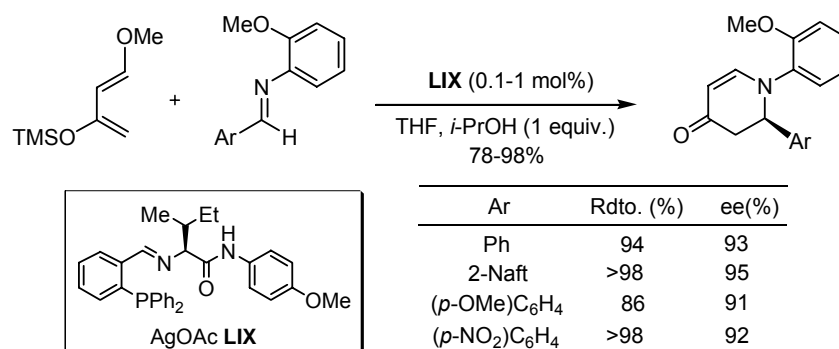
Las primeras reacciones realmente catalíticas y asimétricas entre aldiminas y dienos de tipo Danishefsky fueron descritas por el grupo de Kobayashi empleando complejos quirales de zirconio como ácidos de Lewis²³³. Tras una intensa labor de optimización del catalizador quiral se encontró que el complejo **LVIII** proporciona buenos rendimientos y excelente enantiocontrol con una gran variedad de iminas (Esquema 4.5)²³⁴. La presencia del grupo *orto*-fenol sobre el nitrógeno imínico resultó clave para la obtención de elevadas inducciones asimétricas. De hecho, cuando las iminas análogas derivadas de la anilina o la 2-metoxianilina se sometieron a idénticas condiciones de reacción, se obtuvieron excesos enantioméricos bajos²³⁵.

231. a) K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520. b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749. c) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.
232. Para el empleo de iminas ópticamente puras, véase: a) S. Danishefsky, M. E. Langer, C. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5983. b) V. Lucchini, M. Prato, G. Scorrano, P. Tecilla, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2251. c) H. Kunz, W. Pfengle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067. d) M. M. Midland, R. W. Coops *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1158. e) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444. f) P. Herczegh, I. Kovacs, L. Szilagy, F. Sztarickai, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13671. g) K. Ishimaru, K. Watanabe, Y. Yamamoto, K. Akiba, *Synlett* **1994**, 495. h) H. Ratni, P. Huding, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1997. i) A. S. Timen, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9958. j) A. Trifonova, P. G. Andersson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 45. Para el empleo de dienos ópticamente puros véase: a) T. Hamada, H. Sato, M. Hikota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6405. b) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdes, J. A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4403.
233. Para los primeros ejemplos catalíticos de ADA entre aldiminas y otros dienos con complejos quirales de Yb(III)-BINOL, véase: a) H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357. b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.
234. a) S. Kobayashi, K. Kusakabe, S. Komiyama, H. Ishitani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220. b) S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979. c) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984. Para un ejemplo reciente de reacción HDA catalítica asimétrica entre *N*-(2hidroxifenil)iminas y dienos de tipo Danishefsky, véase: D. Shang, J. Xin, Y. Liu, X. Zhou, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630.
235. Este mismo grupo de investigación ha extendido esta reacción a *N*-acil-hidrazonas, lo que permite el acceso a dihidropiridonas con sustituyentes alifáticos: Y. Yamashita, Y. Mizuki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803.



Esquema 4.5

El grupo de Hoveyda y Snapper²³⁶ ha descrito la reacción HDA entre ariliminas bidentadas derivadas de la *orto*-metoxianilina y el dieno de Danishefsky empleando un sistema catalítico basado en complejos de plata de peptidofosfinas quirales con naturaleza de base de Schiff (**LIX**, Esquema 4.6). El empleo de cantidades muy bajas de este catalizador (0.1-1 mol%), en presencia de *i*-PrOH como aditivo, permitió la obtención de las correspondientes dihidropiridonas con elevados rendimientos y enantioselectividades (90-95% ee).



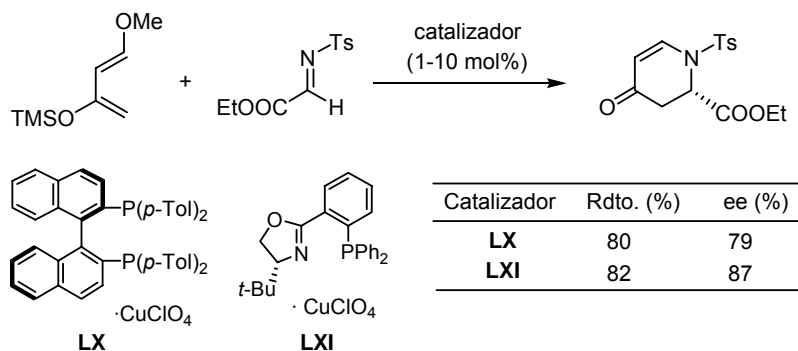
Esquema 4.6

El grupo de Jørgensen²³⁷ ha estudiado la reacción HDA entre *N*-tosil α -iminoésteres y dienos de tipo Danishefsky catalizada por complejos quirales de cobre. Las combinaciones Tol-BINAP/Cu(MeCN)₄ClO₄ (**LX**) o bien fosfino-

236. N. S. Josephsohn, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4018.

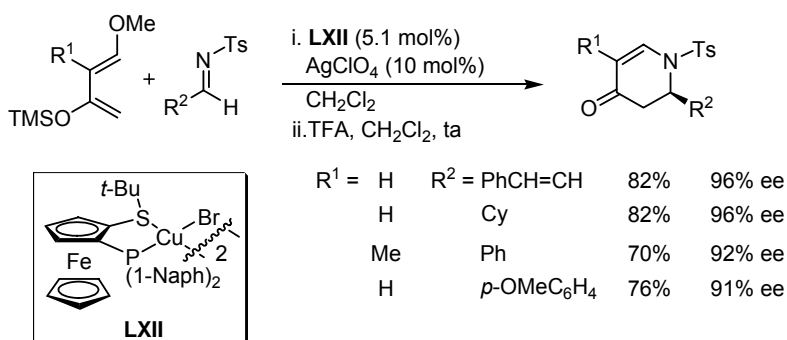
237. a) S. Yao, M. Johannsen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2435. b) S. Yao, S. Steen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3121.

oxazolina/ $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$ (**LXI**) proporcionan las enantioselectividades más elevadas (Esquema 4.7)²³⁸.



Esquema 4.7

Nuestro grupo investigador ha realizado una importante contribución en esta área. En el año 2004²³⁹ concebimos un método para la reacción formal HDA entre *N*-sulfonil aldiminas y dienos de tipo Danishefsky empleando como catalizador el complejo Fesulphos-Cu^I **LXII** (10 mol%), en combinación con AgClO_4 (10 mol%) para generar la especie catiónica de cobre catalíticamente activa. Tras tratamiento de la mezcla de reacción con TFA se obtienen las correspondientes 2,3-dihidro-4-piridonas con buenos rendimientos (50-90%) y elevada inducción asimétrica (75-98% ee). El alcance estructural de la reacción es muy amplio, siendo la enantioselectividad poco dependiente de la naturaleza de la imina (arílica, alquénica o alquílica), del grupo protector sulfonílico unido al nitrógeno y de la sustitución en el dieno (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

238. Para la reacción HDA con α -iminoésteres como dienófilos, el grupo de Whiting ha descrito catalizadores de zinc-BINOL que proporcionan buenas enantioselectividades (hasta 84% ee), pero rendimientos moderados (típicamente 50%): S. Guilleme, A. Whiting, *Synlett* **2004**, 711.

239. O. García Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456.

4.2.2. Reacción HDA con iminodienos

a) Reactividad de 1-azadienos y 2-azadienos en cicloadiciones Diels-Alder

La existencia de métodos sencillos para la preparación de 1-aza- y 2-aza-1,3-dienos²⁴⁰ les convierte en sistemas muy atractivos para la construcción de heterociclos nitrogenados mediante reacción HDA (Figura 4.5)²⁴¹. Sin embargo, existe una diferencia sustancial de reactividad entre 1-azadienos y 2-azadienos. Los 2-azadienos presentan una elevada tendencia a actuar como sistemas de 4 electrones π en reacciones de Diels-Alder, siendo éste su principal aspecto reactivo. En cambio, la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 1 del sistema conjugado 1,3-diénico confiere a éste un marcado carácter π -deficiente, disminuyendo considerablemente su reactividad frente a dienófilos pobres en electrones. Como consecuencia, los 1-azadienos son mucho menos reactivos y sólo excepcionalmente evolucionan mediante reacción Diels-Alder, prefiriendo experimentar otras reacciones de heterociclación, por ejemplo ciclocondensaciones.

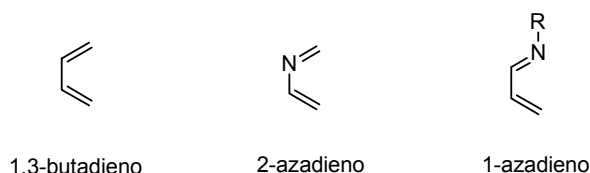


Figura 4.5

La menor reactividad de los 1-azadienos en comparación con los 2-azadienos se ha puesto de manifiesto en diversos estudios teóricos y experimentales. Por ejemplo, el grupo de Bachrach ha demostrado mediante cálculos *ab initio* que la energía de activación de la reacción de Diels-Alder con el etileno sigue el siguiente orden: 1-azadieno > 1,3-butadieno > 2-azadieno²⁴². Así mismo, se ha estimado que la reacción HDA de 1-azadienos es unas 20 kcal/mol menos favorable termodinámicamente en comparación con el 1,3-butadieno o un 2-azadieno no sustituido²⁴³. Por otro lado, resultados experimentales como los recogidos en el Esquema 4.9 ahondan en esta

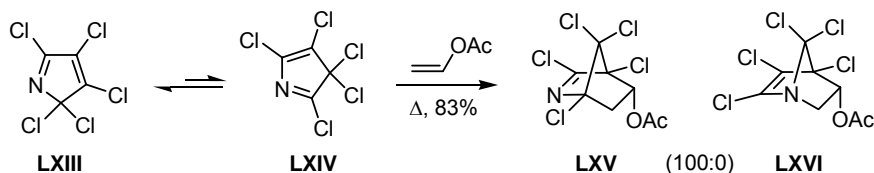
240. Métodos de síntesis de 2-azadienos: a) L. Ghosez, Ph. Bayard, P. Nshimyumukiza, V. Gouverneur, F. Sainte, R. Beaudegnies, M. Rivera, A.-M. Frisque-Hesbain, C. Wynants, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11021. b) V. Aranda, N. Gómez, J. Barluenga, V. Gotor, S. Fustero, *Synthesis* **1974**, 720. c) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, V. Gotor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 15, 1195. Métodos de síntesis de 1-azadienos: d) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777. e) J. Barluenga, E. Aguilar, J. Joglar, B. Olano, S. Fustero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 16, 1132.

241. Para revisiones de la reacción de Diels-Alder de azadienos, véase: a) D. L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869. b) M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5259.

242. S. M. Bachrach, M. Liu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6736.

243. M. E. Jung, J. J. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7862.

tendencia general. La reacción en condiciones térmicas entre el 1-azadieno cíclico **LXIII** y el acetato de vinilo proporcionó el aducto **LXV** en lugar del esperado **LXVI** debido a que en las condiciones térmicas de reacción **LXIII** se isomeriza al 2-azadieno más reactivo **LXIV**, que es el que experimenta la reacción HDA.



Esquema 4.9

b) Reacciones HDA de 2-azadienos²⁴⁴

La gran mayoría de las reacciones HDA descritas con 2-azadienos se refieren al uso de sistemas con sustituyentes fuertemente dadores de electrones (demanda normal),²⁴⁵ siendo muy escasos los precedentes sobre HDA de demanda inversa de 2-azadienos con sustituyentes atractores de electrones²⁴⁶. Los 2-azadienos denominados “neutros” (aquellos con sustituyentes alquilo o arilo) se han empleado con relativa frecuencia y participan, tanto en reacciones de demanda inversa²⁴⁷ como en procesos de demanda normal con dienófilos pobres en electrones²⁴⁵ y con heterodienófilos²⁴⁸.

El grupo de Ghosez, utilizando una metodología similar a la desarrollada por Danishefsky con dienos carbonados, ha desarrollado la síntesis y estudiado la reactividad de 2-aza-3-sililoxi-1,3-azadienos en cicloadiciones [4+2] con alquenos deficientes electrónicamente. A este grupo investigador se debe el único ejemplo descrito en la bibliografía de reacción HDA de demanda normal catalítica asimétrica de 2-azadienos²⁴⁹. Como se recoge en el Esquema 4.10, la reacción entre este tipo de 2-azadienos ricos en electrones y *N*-alquenoil oxazolidinonas catalizada por un

244. Para revisiones sobre reacciones HDA de 2-azadienos: a) L. F. Tieze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1. b) D. Roux, S. Makki, F. Bévalot, P. Humbert, *Synlett* **1990**, 129.

245. Véase, por ejemplo: a) D. Ntirampubura, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7079. b) B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5497. c) A. Marchand, J-P. Pradère, A. Guingant, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1033. d) V. Gouverneur, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7585. e) L. Ghosez, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 15.

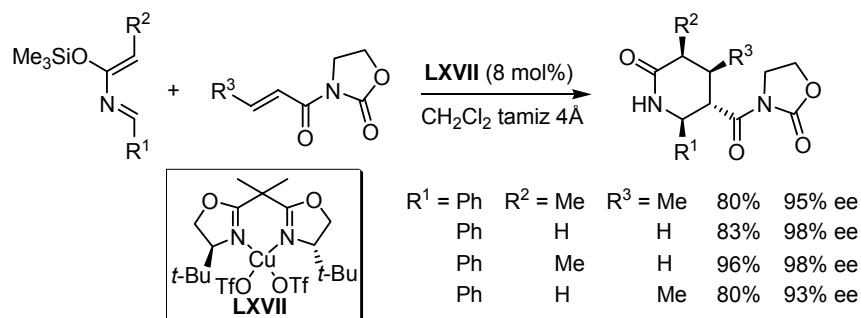
246. Por ejemplo: a) F. Palacios, I. P. Heredia, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2384. b) F. Palacios, E. Herrán, G. Rubiales, J. M. Ezpeleta, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2131. c) F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, M. Villegas, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4031.

247. Por ejemplo: Y. S. Cheng, E. Ho, P. S. Mariano, H. L. Ammon, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5678.

248. a) A. Venturini, J. Joglar, S. Fustero, J. González, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3919. b) F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1146.

249. E. Jnoff, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2617.

complejo formado por $\text{Cu}(\text{OTf})_2/(\text{S,S})$ -*terc*-butil-bis(oxazolina) (**LXVII**, 5-8 mol%) proporciona las correspondientes 2-piperidonas con rendimientos elevados (80-98%) y excelentes *exo*-selectividad (típicamente *exo/endo* = >99:<1) y enantioselectividad (90-98% ee). La elevada diastereoselectividad en favor del aducto *exo* (en contraste con la reacción térmica que produce mayoritariamente el aducto *endo*) se ha atribuido al elevado volumen estérico del complejo plano-cuadrado formado entre el ácido de Lewis y el dienófilo bidentado de tipo imida.



Esquema 4.10

Teniendo en cuenta la conocida inestabilidad de los 2-azadienos en presencia de especies ácidas^{250,251}, es importante destacar que éste es uno de los escasos ejemplos de reacción HDA de 2-azadienos que emplea catálisis por ácidos de Lewis.

Más recientemente se han descrito un par de ejemplos de reacción HDA de demanda inversa de 2-azadienos catalizados por ácidos de Lewis quirales de titanio²⁵² o aluminio²⁵³. Ambos protocolos emplean como dieno la benciliden anilina, en la que uno de los dobles enlaces formales del sistema diénico forma parte de un anillo aromático. La mayor estabilidad de estas iminas es compatible con el empleo de ácidos de Lewis. En el caso del catalizador de titanio **LXVIII**, los derivados de tetrahydroquinolina se obtienen con rendimientos aceptables (50-65%), pobre *endo/exo* selectividad y moderada enantioselectividad (56-92% ee). La reacción catalizada por el complejo Salen-Al **LXIX** proporciona elevados niveles de *exo*-selectividad y enantioselectividad (92-94% ee) en la reacción con dihidrofurano y

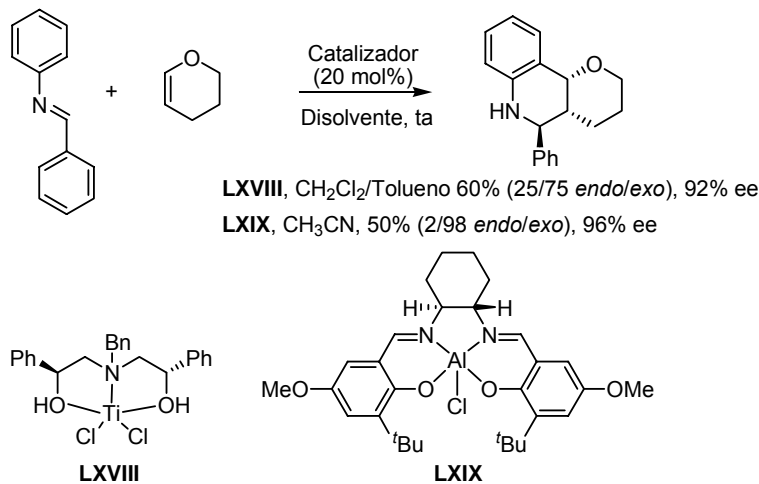
250. Revisión: a) L. F. Tietze, G. Kettchau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 49. Para ejemplos concretos, véase: b) I. A. Motorina, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7215. c) G. Sundararajan, N. Prabakaran, B. Varghese, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973. d) C. J. Magesh, S. V. Makesh, P. T. Perumal, *Bioorg. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2035.

251. L. Ghosez en *Stereocontrolled Organic Synthesis* B. M. Trost, Ed. Blackwell Scientific Publication: Oxford, 1994, p 193.

252. G. Sundararajan, N. Prabakaran, B. Varghese, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973.

253. C. J. Magesh, S. V. Makesh, P. T. Perumal, *Bioorg. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2035.

dihidropirano, pero se obtienen conversiones bajas ($\leq 50\%$) incluso en presencia de un 20 mol% de catalizador (Esquema 4.11).



Esquema 4.11

c) Reacciones HDA de 1-azadienos

Debido a su escasa reactividad, las reacciones HDA de 1-azadienos no activados son típicamente muy lentas y carentes de utilidad sintética, excepto cuando el 1-azadieno forma parte de un sistema de *orto*-quinometano-imina²⁵⁴ o bien se trata de un proceso intramolecular²⁵⁵. Aunque esta inherente baja reactividad es la principal causa de la poca eficacia de los 1-azadienos en reacciones HDA, otros factores tales como la inestabilidad de las enaminas endocíclicas resultantes de la cicloadición²⁵⁶ y la posibilidad de reacciones competitivas como la tautomerización o cicloadiciones [2+2], también contribuyen a obtener conversiones muy bajas en este tipo de procesos²⁵⁷. En este sentido, la elevada inestabilidad intrínseca tanto de las iminas α,β -insaturadas como de los productos enamínicos de la reacción HDA hace

254. a) W. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 41, 62. b) Y. Ito, S. Miyata, M. Nakatsuka, T. Seagusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5250. c) Y. Ito, E. Navajo, M. Nakatsuka, T. Seagusa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1881. d) Y. Ito, E. Navajo, T. Seagusa, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1073.

255. a) Y.-S. Cheng, F. W. Fowler, A. T. Jr. Lupo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2029. b) Y.-S. Cheng, A. T. Jr. Lupo, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7696. c) Y. C. Hwang, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2719.

256. a) S. J. Martinez, J. A. Joule, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3027. b) P. Beeken, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1336.

257. a) D. L. Boger, S. M. Weireb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press; San Diego, 1987. b) D. L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869.

prácticamente inviable el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores, existiendo un número muy reducido de ejemplos de reacciones catalizadas²⁵⁸. Sin embargo, con una adecuada sustitución, los 1-azadienos llegan a experimentar reacciones HDA. La presencia en el dieno de sustituyentes dadores de electrones promueve la reacción de demanda normal (controlada por el HOMO del dieno) con dienófilos electrófilos, mientras que grupos atractores de electrones en el 1-azadieno favorecen la reacción de demanda inversa (controlada por el LUMO del dieno) con dienófilos ricos en electrones^{241b}.

■ 1-Azadienos en reacciones HDA de demanda normal

Entre los 1-azadienos ricos en electrones que se han empleado con éxito en reacciones HDA caben destacar las hidrazonas de tipo **A** (Figura 4.6), desarrolladas por el grupo de Ghosez²⁵⁹, y los 4-amino-1-azadienos del tipo **B**, cuya reactividad ha sido ampliamente explorada por el grupo de Barluenga²⁶⁰.

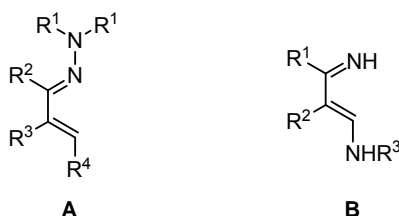


Figura 4.6

La primera variante enantioselectiva de reacción HDA de demanda normal de 1-azadienos fue descrita en 1994 por el grupo de Ghosez empleando hidrazonas quirales derivadas de aldehídos α,β -insaturados²⁶¹. Estos dienos activados reaccionan en condiciones térmicas con alquenos altamente electrófilos como la *N*-fenilmaleimida, proporcionando los correspondientes derivados de tetrahidropiridina con buenos rendimientos (61-81%) y excesos diastereoméricos generalmente del 98% (Esquema 4.12).

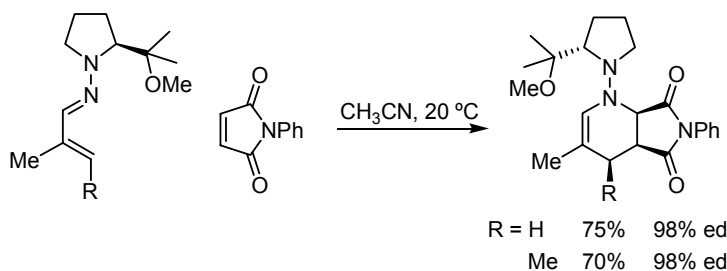
258. Véase, por ejemplo: a) J. K. F. Geirsson, J. F. Johannesdottir, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7320. b) J. K. F. Geirsson, J. F. Johannesdottir, J. Reynisson, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 348.

241b. M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259.

259. B. Serckx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3261.

260. J. Barluenga, C. del Pozo Losada, B. Olano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5497.

261. R. Beaudegnies, L. Ghosez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 557.



Esquema 4.12

▪ 1-Azadienos en reacción HDA de demanda inversa

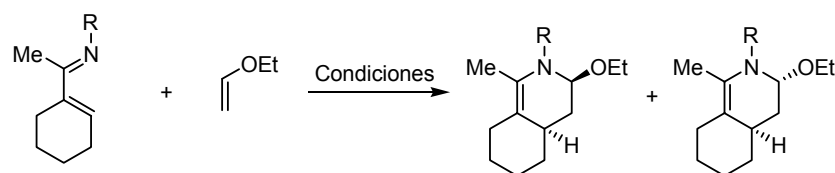
La reacción HDA de demanda inversa de 1-azadienos pobres en electrones ha sido extensamente estudiada por el grupo de Boger^{262,263}. Dicho grupo ha demostrado que las aldiminas α,β -insaturadas pueden participar eficazmente como componentes 4π en reacciones HDA de demanda inversa si se acentúa su carácter electrón-deficiente mediante la introducción de sustituyentes adecuados (especialmente en las posiciones N-1 y C-3 del sistema 1-azadieno). Por ejemplo, la presencia de un grupo voluminoso atractor de electrones en el nitrógeno imínico no sólo incrementa el carácter electrófilo del dieno, sino también contribuye a hacer menos favorable la adición 1,2 a la imina y a estabilizar la enamina resultante.

Los primeros estudios estuvieron dirigidos a explorar la reactividad de diversos 1-azadienos derivados del 1-acetilciclohexeno y revelaron la superioridad del grupo N - SO_2Ph tanto en la reactividad como en la regio- y diastereoselectividad de la cicloadición (Esquema 4.13)²⁶⁴. No obstante, a pesar de esta activación, la reacción de dicho azadieno con etil vinil éter precisó de altas presiones (12 Kbar, 87 horas) o altas temperaturas (reflujo de tolueno, 48 horas). En ambos casos el correspondiente cicloaducto se obtuvo con buenos rendimientos y completa regio- y *endo*-selectividad.

262. Revisiones bibliográficas: a) D. L. Boger, *Chemtracts Org. Chem.* **1996**, 9, 149. b) D. L. Boger, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1519.

263. Aunque de menor relevancia, también hay que destacar los estudios desarrollados por el grupo de Fowler: N. J. Sisti, I. A. Motorina, M.-E. T. H. Dau, C. Riche, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3715.

264. a) D. L. Boger, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1517. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1713.



R	Condiciones	
OH	12 kbar, CH ₂ Cl ₂ , 72 h	No reacción
OCH ₃	12 kbar, CH ₂ Cl ₂ , 72 h	No reacción
P(O)Ph ₂	12 kbar, CH ₂ Cl ₂ , 135 h	75%
SO ₂ Ph	12 kbar, CH ₂ Cl ₂ , 87 h	89% > 20:1 <i>endo:exo</i>
SO ₂ Ph	115 °C, Tolueno, 48 h	79% > 20:1 <i>endo:exo</i>

Esquema 4.13

La presencia de grupos fuertemente atractores de electrones en las posiciones C-2, C-3 o C-4 del dieno disminuye aún más la energía del orbital LUMO del dieno, acelerando notablemente la reacción^{265,266}. Por ejemplo, la reacción entre *N*-sulfonil-1-azadienos sustituidos con grupos ésteres en dichas posiciones y etil vinil éter transcurre con buenos rendimientos a 25 °C, sin que se vean afectadas la regio- y endoselectividad de la reacción (Figura 4.7). La aceleración del proceso es más pronunciada cuando el sustituyente atractor de electrones se encuentra en C-3, permitiendo la reacción a temperaturas inferiores a 25 °C.

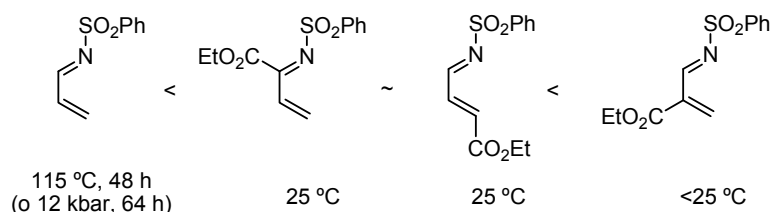


Figura 4.7

El grupo de Boger ha dedicado un gran esfuerzo a investigar tanto el mecanismo como el alcance estructural de la reacción HDA de demanda inversa de *N*-sulfonil-1-aza-1,3-butadienos, aplicando con éxito esta metodología a la síntesis de productos

265. a) D. L. Boger, T. T. Curran, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5439. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2999. Para una versión intramolecular, véase: c) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2068..
266. El grupo de Fowler ha observado una activación similar en *N*-acil-1-aza-1,3-dienos con un sustituyente ciano en la posición C-2: a) M. Teng, F. W. Fowler, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2481. b) M. Teng, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5646. c) N. J. Sisti, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *Synlett* **1991**, 816. d) C. Trione, L. M. Toledo, S. D. Kuduk, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2075.

naturales complejos como la Estreptonigrón²⁶⁷, la Fedricamicina A²⁶⁸, la Notapoditina B²⁶⁹, la (-)-Mapicina²⁶⁹, la (+)-Camptotecina²⁷⁰ o la (-)-Piercidina A1²⁷¹. Además de la completa regio- y *endo*-selectividad observada, otros factores que han llevado a proponer un mecanismo concertado para esta reacción de cicloadición son los siguientes: (1) se conserva la estereoquímica del dienófilo en el aducto final, (2) los dienófilos 1,2-disustituídos de configuración *trans* son más reactivos que los de configuración *cis* y (3) la velocidad de reacción apenas se ve afectada por la polaridad del disolvente (similar en benceno y en acetonitrilo).

Estudios computacionales²⁶⁴ han permitido racionalizar los excelentes niveles observados de regio- y estereocontrol. Así, el carbono C-4 del 1-azadieno es el extremo que posee el mayor coeficiente LUMO, lo que justifica la regioselectividad observada. También se ha demostrado que la introducción de sustituyentes atractores de electrones (N-SO₂Ph y CO₂Et) produce un descenso sustancial de la energía del LUMO del dieno, explicando su mayor reactividad (Figura 4.8).

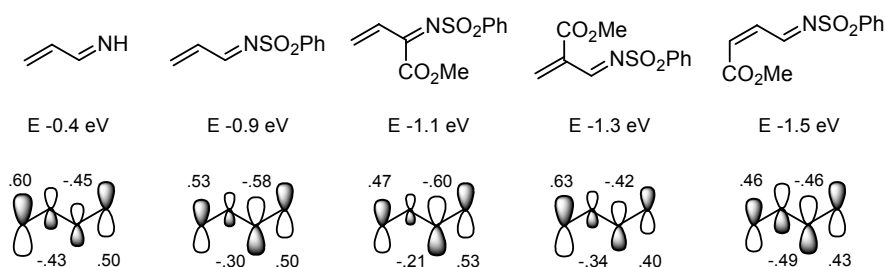


Figura 4.8

La elevadísima *endo*-selectividad, que excede los valores típicamente observados en reacciones térmicas, es debida a una interacción orbitalica estabilizante de segundo orden entre el C-2 del azadieno (LUMO) y el grupo OR del dienófilo (HOMO). Por otra parte, en el estado de transición de tipo bote de la aproximación *endo* el par de electrones no enlazante del nitrógeno y el enlace σ C-O del dienófilo se encuentran en disposición relativa *trans*-periplanar, lo que permite una

267. a) D. L. Boger, S. Ankara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 880. b) D. L. Boger, K. C. Cassidy, S. Nakahara *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10733.
268. a) D. L. Boger, I. C. Jacobson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2037. b) D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1919. c) D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2115. d) D. L. Boger, M. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3974.
269. D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1218.
270. B. S. J. Blagg, D. L. Boger, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6343.
271. M. J. Schnermann, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15704.
264. a) D. L. Boger, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1517. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1713.

estabilización adicional de tipo $\pi-\sigma^*$ comparable al efecto anomérico (Figura 4.9). Esta interacción favorable $\pi-\sigma^*$ no se observa en el estado de transición *exo*.

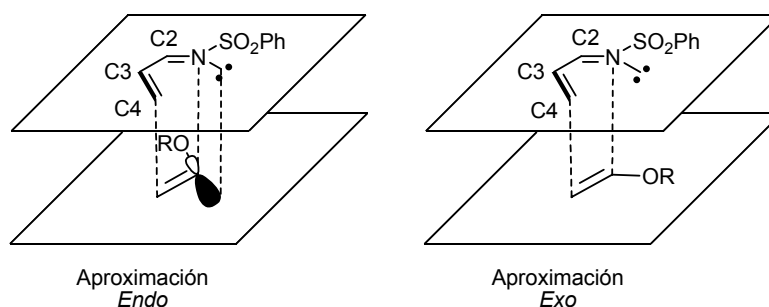
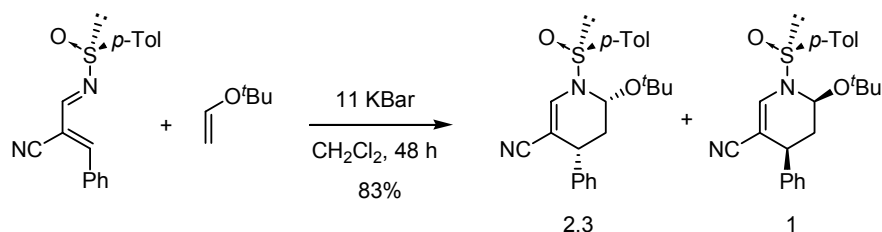


Figura 4.9

La primera variante asimétrica de reacción HDA de demanda inversa entre 1-azadienos y olefinas ricas en electrones fue descrita por Tietze²⁷² en 1998 utilizando *N*-sulfiniliminas α,β -insaturadas ópticamente puras²⁷³. Debido al menor carácter electrófilo del grupo sulfinilo en comparación con el grupo sulfonilo, la (*R*)-*N*-(*p*-toluenosulfinil)imina del cinamaldehído resultó inerte frente a alquenos ricos en electrones en condiciones térmicas o bajo alta presión (12 Kbar), mientras que tan sólo condujo a productos de descomposición en presencia de diversos ácidos de Lewis (Me_2AlCl , MeAlCl_2 , SnCl_4 o TMSOTf) a -78°C . En cambio, la introducción de un grupo ciano en la posición C-3 del azadieno permitió obtener los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos (76-98%) bajo condiciones de alta presión (11 Kbar), pero con diastereoselectividades muy bajas (Esquema 4.14).



Esquema 4.14

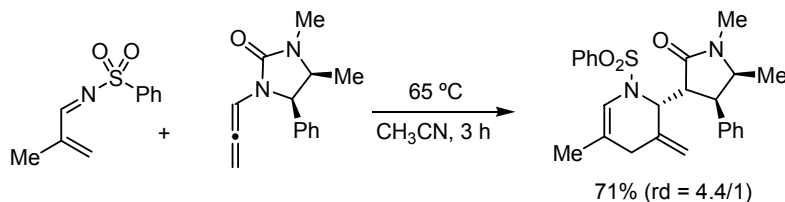
También mediante una estrategia basada en el empleo de auxiliares quirales, pero esta vez en el dienófilo, el grupo de Hsung²⁷⁴ ha descrito la reacción de

272. L. F. Tietze, A. Schuffenhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1629.

273. Para un ejemplo muy reciente sobre el empleo de *N*-sulfiniliminas α,β -insaturadas derivadas de α -aminoácidos quirales en reacciones HDA que conducen a derivados de piridina, véase: F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6747.

274. C. R. Berry, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7629.

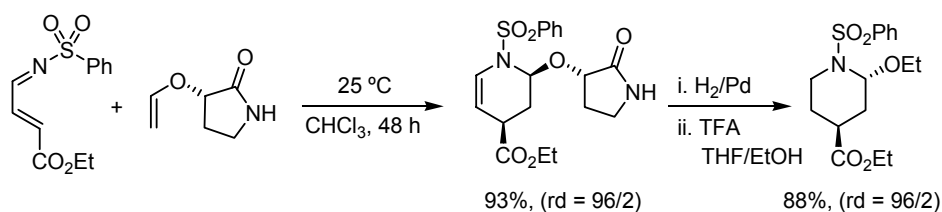
diferentes *N*-sulfonil 1-azadienos con alenamidas quirales ópticamente puras. La mayor reactividad de estos dienófilos permite obtener con buenos rendimientos los correspondientes cicloaductos en condiciones térmicas, aunque con moderada diastereoselectividad (Esquema 4.15).



Esquema 4.15

Muy recientemente, durante el desarrollo de esta tesis doctoral, el grupo de Boger²⁷⁵ ha desarrollado el primer ejemplo altamente diastereoselectivo de reacción HDA de demanda inversa de 1-azadienos utilizando vinil éteres quirales derivados de alcoholes ópticamente puros (Esquema 4.16). Tras un profundo y sistemático estudio de diferentes auxiliares quirales y condiciones de reacción, los mejores resultados se obtuvieron empleando un vinil éter derivado de la (*S*)-3-hidroxi-2-pirrolidinona, que proporcionó excelentes niveles de selectividad facial (48:1) y de *endo*-selectividad (*endo/exo* = 49:1) en la reacción térmica (25 °C) con *N*-sulfonil-1-azadienos activados con un grupo éster. Sin embargo, tal y como se menciona expresamente en el artículo, *los autores no lograron identificar un catalizador ácido de Lewis (quiral o aquiral) capaz de acelerar la reacción HDA, observándose únicamente la descomposición de los sustratos de partida*.

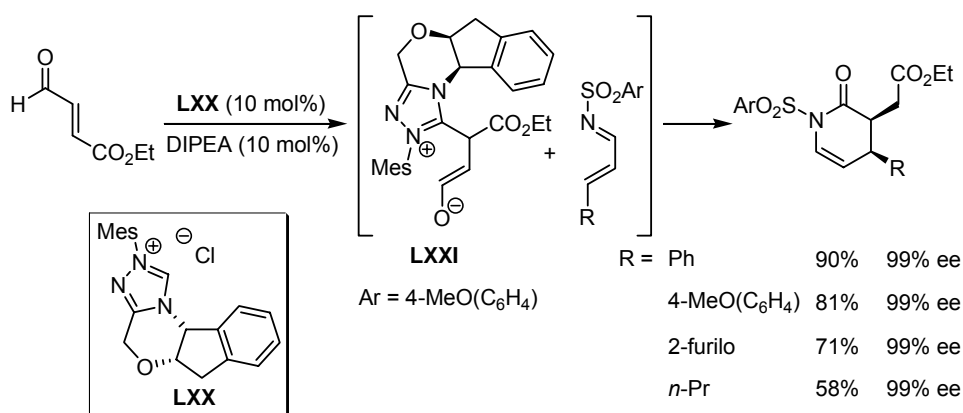
Tras hidrogenación catalítica del doble enlace enamínico del cicloaducto, el auxiliar quiral se elimina fácilmente mediante tratamiento con agua o un alcohol en presencia de TFA, obteniéndose los correspondientes derivados de 2-hidroxi-o 2-alcoxipiperidina con buenos rendimientos (Esquema 4.16).



Esquema 4.16

275. R. C. Clark, S. S. Pfeiffer, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2587.

Finalmente, coincidiendo con el envío de nuestros resultados para su publicación²⁷⁶, apareció en la bibliografía un trabajo del grupo de Bode²⁷⁷ que describe la primera versión catalítica asimétrica de la reacción HDA de demanda inversa de 1-azadienos. La reacción entre *N*-sulfonil iminas α,β -insaturadas y aldehídos α,β -insaturados altamente electrófilos (con un grupo éster o una cetona en posición β) catalizada por un carbeno *N*-heterocíclico quiral (10 mol%) conduce a 2-dihidropiridonas con buenos rendimientos (58-90%), completa *endo*-selectividad y excelente enantiocontrol (Esquema 4.17). El catalizador quiral se genera *in situ* por tratamiento básico del correspondiente cloruro de triazolio **LXX**. La formación de estos cicloaductos se ha explicado mediante cicloadición HDA de demanda inversa entre el 1-azadieno y el enolato *Z* quiral **LXXI**, generado tras adición conjugada del carbeno nucleófilo al enal. La necesidad de emplear aldehídos α,β -insaturados con un sustituyente atractor de electrones en β se ha atribuido al mayor carácter electrófilo de estos sustratos, lo que acelera su reacción con el organocatalizador nucleófilo.



Esquema 4.17

276. J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1480.

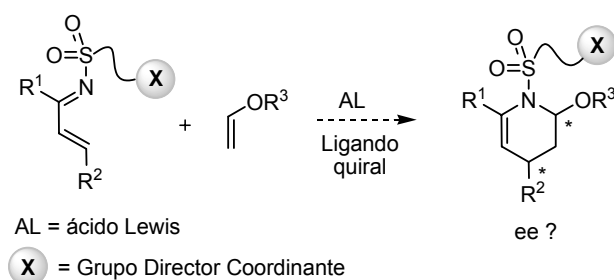
277. M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8418.

4.3.- PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

A pesar del gran interés sintético de la reacción HDA asimétrica de demanda inversa entre 1-azadienos y alquenos ricos en electrones, que conduce a derivados de tetrahidropiridinas ópticamente activos, esta reacción se encuentra muy lejos de estar resuelta incluso en su versión racémica.

Los precedentes bibliográficos ponen claramente de manifiesto el extraordinario interés que tendría **el descubrimiento de un ácido de Lewis capaz de catalizar la reacción HDA entre 1-azadienos y alquenos nucleófilos**, lo que permitiría ampliar enormemente el alcance estructural de la reacción, tanto en cuanto a la sustitución en el iminodieno como en el dienófilo. La ausencia de precedentes sobre el empleo de ácidos de Lewis en esta reacción y los intentos infructuosos documentados por algunos autores ponían claramente de manifiesto el gran desafío de este objetivo.

En caso de tener éxito en el objetivo anterior, abordaríamos a continuación el **desarrollo de una variante catalítica enantioselectiva** de la reacción mediante la combinación de la especie metálica con ligandos quirales (Esquema 4.18).



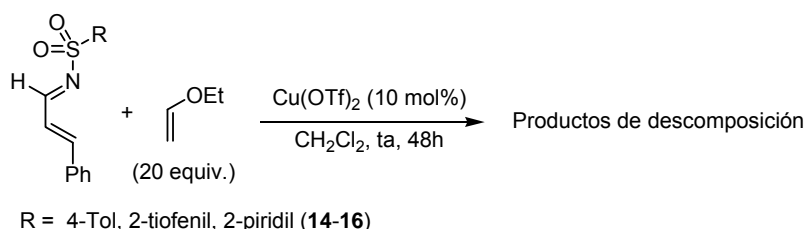
Esquema 4.18

Nuestra hipótesis de trabajo, consistente en la potencialmente superior reactividad de *N*-sulfonil iminas α,β -insaturadas portadoras de un grupo heteroarilo coordinante, se basaría en los buenos resultados obtenidos previamente en adiciones 1,2- y 1,4 a este tipo de sustratos en presencia de catalizadores ácidos de Lewis.

4.4.- REACCIÓN HDA DE *N*-HETEROARILSULFONIL-1-AZADIENOS CON VINIL ÉTERES

4.4.1 Búsqueda de un catalizador ácido de Lewis

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos previamente en reacciones de adición a iminas empleando catálisis de cobre, decidimos explorar inicialmente la reacción HDA entre varias *N*-sulfonil iminas derivadas del cinamaldehído (con diferente sustitución en el grupo sulfonilo) y etil vinil éter (20 equiv) en presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalizador (10 mol%). Sin embargo, según se indica en el Esquema 4.19, con las tres iminas estudiadas (**14-16**) lo único que se observó fue una lenta reacción de descomposición con formación de una mezcla compleja de productos. Estos resultados negativos, aunque decepcionantes, no nos resultaron sorprendentes ya que era bien conocida la aparente incompatibilidad de la catálisis por ácidos de Lewis en reacciones HDA de *N*-sulfonil-1-azadienos^{272,275}.



Esquema 4.19

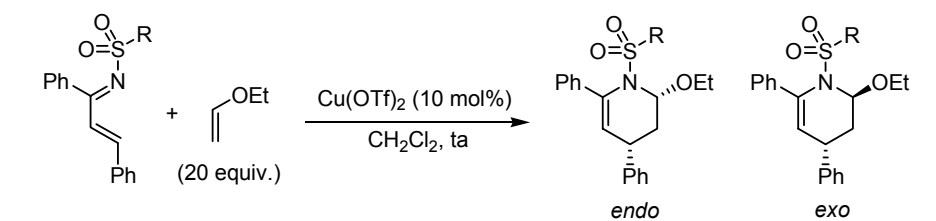
Decidimos entonces evaluar como azadienos *N*-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas derivadas de la chalcona, que son sustratos mucho más estables que las correspondientes aldiminas, aunque también menos reactivos.

a) Evaluación de la influencia del grupo sulfonilo

Las cetiminas **17-20**, todas ellas derivadas de la chalcona pero con grupos *N*-sulfonilo de distinta naturaleza, se sometieron a la reacción modelo con etil vinil éter (20 equiv) en presencia de 10 mol% de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 4.1.

272. L. F. Tietze, A. Schuffenhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1629.

275. R. C. Clark, S. S. Pfeiffer, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2587.

Tabla 4.1 Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo


Entrada	R	Imina	Tiempo (d)	endo/exo ^a	Prod.	Rdto (%) ^b
1	Tol	17	5	-	-	-
2	2-Tiofenil	18	5	-	-	-
3	NMe ₂	19	5	-	-	-
4	2-piridil	20	3	85/15	145	67

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b En producto puro tras cromatografía en columna.

Este estudio inicial puso de nuevo de manifiesto el papel clave que desempeña el grupo coordinante 2-piridilsulfonilo en esta reacción. Siguiendo el patrón de escasa reactividad descrito en la bibliografía, tanto la *N*-tosil cetimina **17** como los derivados *N*-(2-tiofenil)sulfonilo **18** y *N*-(*N,N*-dimetilamino)sulfonilo **19** se recuperaron inalterados tras 5 días de reacción a temperatura ambiente (entradas 1-3). En cambio, la *N*-(2-piridil)sulfonil imina **20** proporcionó limpiamente, después de tres días, una mezcla 85:15 de los cicloaductos *endo*-**145** y *exo*-**145**²⁷⁸, respectivamente, con un 67% de rendimiento conjunto tras purificación cromatográfica. La reacción requiere 20 equivalentes de dienófilo, observándose conversiones incompletas cuando se emplean cantidades inferiores²⁷⁹.

Este resultado demuestra que es posible la activación mediante ácidos de Lewis de la reacción entre *N*-sulfonil-1-azadienos y éteres vinílicos, permitiendo llevar a cabo dicha transformación en condiciones muy suaves (CH₂Cl₂, temperatura ambiente) y sin necesidad de introducir grupos atractores de electrones adicionales en el azadieno. Conviene recordar aquí que la reacción HDA previamente descrita entre la *N*-tosil imina de la chalcona y el etil vinil éter requería condiciones muy enérgicas (45 h a 12 kbar de presión)²⁶⁴.

278. La asignación configuracional se discute más adelante, en el apartado 4.5 del presente capítulo.

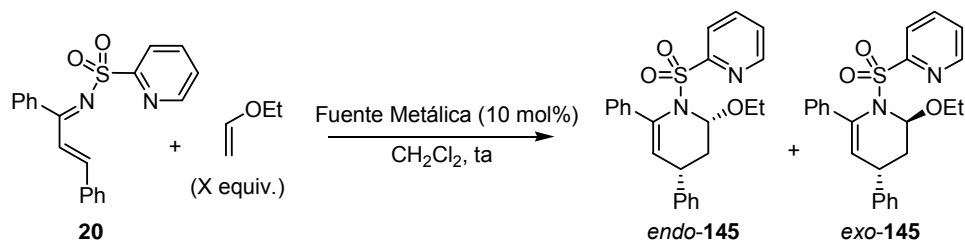
279. El gran exceso de etil vinil éter es necesario para compensar su lenta degradación en las condiciones de reacción catalizadas por cobre(II).

264. a) D. L. Boger, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1517. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1713

b) Optimización del ácido de Lewis

Como siguiente paso decidimos efectuar un barrido de distintas sales metálicas con objeto de identificar los ácidos de Lewis más reactivos para el azadieno **20**. Estos resultados se recogen en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2 Evaluación de la fuente metálica



Entrada	Fuente Metálica	X (equiv.)	Tiempo	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b
1	Cu(OTf) ₂	20	3 d	85/15	67
2	AgOTf	20	3 d	87/13	30
3	Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	20	3 d	83/17	40
4	Zn(OTf) ₂	20	3 d	80/20	50
5	Mg(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	20	5 d	-	-
6	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	20	36 h	80/20	80
7	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	5	2 d	84/16	73

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b En producto puro tras cromatografía en columna.

Con excepción del perclorato de magnesio hidratado (entrada 5), todas las sales ensayadas catalizaron la reacción proporcionando el cicloaducto **145** con similar *endo*-selectividad (*endo/exo* = 80:20-87:13). El AgOTf, el Ti(O*i*Pr)₄ y el Zn(OTf)₂ resultaron menos eficaces que el Cu(OTf)₂, no superando en ningún caso un 50% de rendimiento (entradas 2-4). Sin embargo, el perclorato de níquel(II) hidratado demostró ser particularmente reactivo, superando ampliamente los resultados obtenidos con el Cu(OTf)₂. De hecho, la reacción entre la imina **20** y el etil vinil éter en presencia de un 10 mol% de Ni(ClO₄)₂·6H₂O se completó en tan sólo 36 h, conduciendo a una mezcla 80:20 *endo/exo* del aducto **145** con un 80% de rendimiento (entrada 6). Esta elevada reactividad permitió reducir la cantidad de dienófilo de 20 a 5 equivalentes manteniéndose los buenos resultados (73% rendimiento, *endo/exo* = 84:16), aunque el tiempo de reacción se incrementó ligeramente (2 días, entrada 7).

Los buenos resultados obtenidos con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y, sobre todo, con $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ nos llevó a considerar ambos ácidos de Lewis en posteriores estudios de optimización.

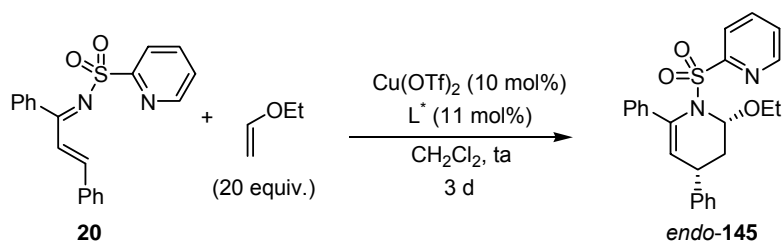
4.4.2 Desarrollo de una variante catalítica asimétrica

Habiendo cumplido nuestro objetivo más inmediato de identificar un sistema catalítico eficaz basado en el empleo de ácidos de Lewis para la reacción HDA entre 1-azadienos y éteres vinílicos, abordamos el desarrollo de una variante asimétrica explorando el efecto de diferentes ligandos quirales. Estudiamos por separado la reacción modelo entre el azadieno **20** y el etil vinil éter catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y por $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

a) Reacción catalizada por cobre

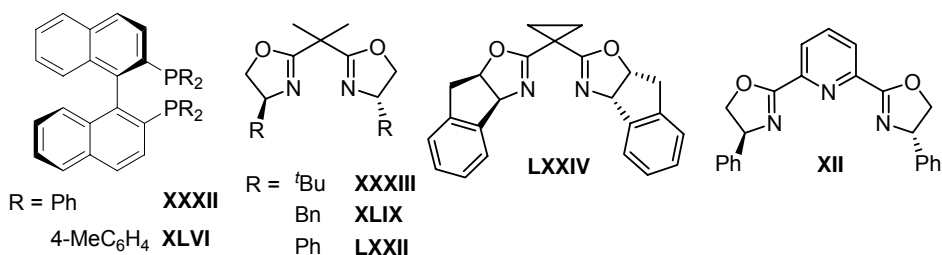
En la Tabla 4.3 se recogen los resultados obtenidos empleando como catalizador una combinación de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%) con una batería de ligandos quirales bidentados con coordinación P,P (BINAP y Tol-BINAP) y N,N (bisoxazolinas). De esta tabla pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- 1) El ligando quiral no afecta significativamente a la velocidad de la reacción, precisándose 20 equivalentes de dienófilo y 3 días para alcanzar una conversión completa. Los rendimientos son, en general, ligeramente inferiores a los obtenidos en ausencia de ligando.
- 2) En todos los casos, con independencia de su naturaleza y tipo de coordinación, la presencia del ligando quiral se traduce en una mejora de la *endo*-selectividad, alcanzándose en la práctica totalidad de los casos excelentes diastereoselectividades (*endo/exo* = 98:2, medido por HPLC).
- 3) Los niveles de inducción asimétrica son típicamente inferiores al 50% ee, excepto en el caso de la bisoxazolina con sustituyentes fenilo **LXXII**, que proporcionó el aducto *endo*-**145** con un 65% ee (entrada 5). Curiosamente otras bisoxazolinas estructuralmente relacionadas como las sustituidas por grupos *terc*-butilo (**XXXIII**, 43% ee, entrada 3) o bencilo (**XLIX**, 20% ee, entrada 4), o más elaboradas como la **LXXIV**²⁸⁰ (15% ee, entrada 6) condujeron a enantioselectividades sensiblemente inferiores.

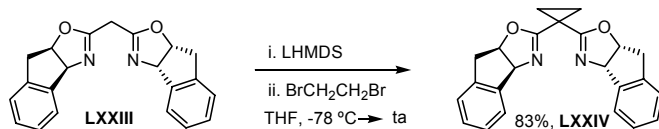
Tabla 4.3 Influencia del ligando quiral en la cicloadición catalizada por cobre

Entrada	L [*]	endo/exo ^b	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	XXXII	98/2	60	26
2	XLVI	98/2	52	21
3	XXXIII	98/2	57	43
4	XLIX	98/2	50	20
5	LXXII	98/2	62	65
6	LXXIV ²⁸⁰	98/2	61	15
7	XII	97/3	49	7

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

**Figura 4.10**

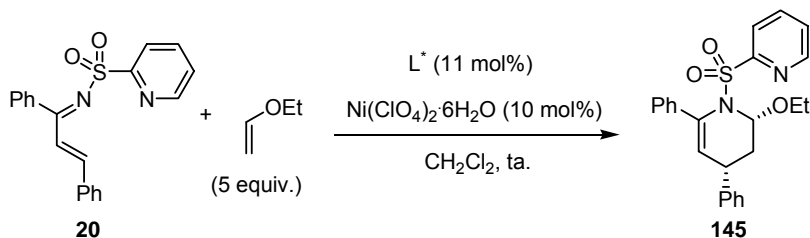
280. El ligando **LXXIV** se preparó a partir de la bisoxazolona comercial **LXXIII** siguiendo el procedimiento descrito en la literatura: D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Witterberg, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13097.



b) Reacción catalizada por níquel

Estos mismos ligandos quirales se evaluaron a continuación en la reacción catalizada por $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) en este caso empleando 5 equivalentes de dienófilo (Tabla 4.4).

Tabla 4.4 Influencia del ligando quiral en la cicloadición catalizada por níquel



Entrada	L [*]	Tiempo (d)	endo/exo ^b	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	XXXII	2	98/2	89	0
2	XLVI	2	98/2	85	0
3	XXXIII	2	98/2	73	0
4	XLIX	2	98/2	84	54
5	LXXII	1	98/2	91	20
6	LXXIV	2	98/2	74	35
7	XII	2	90/10	68	0

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

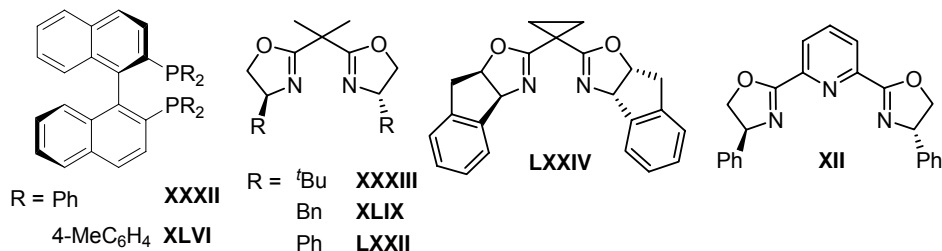


Figura 4.11

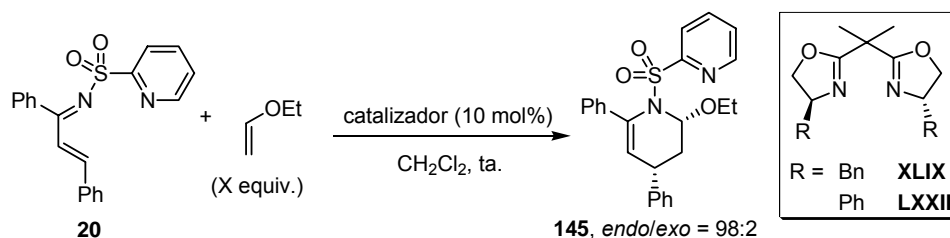
Los resultados reflejan similitudes y diferencias con respecto a la catálisis por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$:

1) La presencia de un ligando quiral produce, en general, una mejora de los rendimientos de la reacción. La bisoxazolina **LXXII** mostró la mayor reactividad, completándose la reacción en sólo 24 h (91% de rendimiento, entrada 5).

2) Al igual que en el caso anterior, el ligando induce excelentes niveles de *endo*-selectividad, siendo típicamente *endo/exo* = 98:2 (medido por HPLC).

3) Los únicos ligandos que produjeron alguna inducción asimétrica fueron los de naturaleza bisoxazolina **XLIX** (54% ee, entrada 4), **LXXII** (20% ee, entrada 5) y **LXXIV** (35% ee, entrada 6), si bien tan sólo el primero de ellos superó el 50% ee. Sorprendentemente, la bisoxazolina *tert*-butil sustituida **XXXIII** condujo al producto racémico (entrada 3).

Como conclusión a este estudio de optimización del ligando quiral en las reacciones catalizadas por Cu^{II} y Ni^{II}, se ha encontrado que la combinación Cu(OTf)₂/**LXXII** proporciona los niveles más elevados de enantioselectividad (65% ee, Esquema 4.20). La combinación Ni(ClO₄)₂·6H₂O/**XLIX** supera en reactividad al sistema anterior (84% de rendimiento), pero es menos enantioselectiva (54% ee).



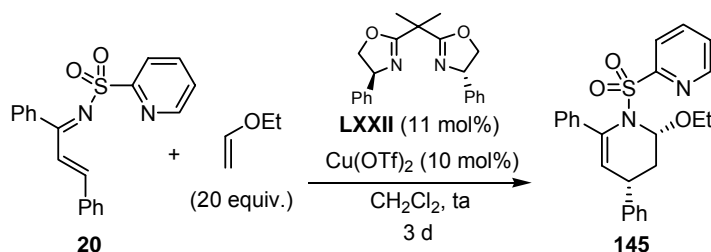
Cu(OTf) ₂ / LXXII	20 equiv.	3 días	62%, 65% ee
Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O/ XLIX	5 equiv.	2 días	84%, 54% ee

Esquema 4.20

4.4.3 Alcance estructural de la reacción HDA asimétrica catalizada por Cu^{II}

Intentado buscar una mejora en la enantioselectividad de la reacción se realizó un pequeño barrido de disolventes. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5 Influencia del disolvente en la reacción catalizada por Cu(OTf)₂/LXXII



Entrada	Disolvente	endo/exo ^b	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	98/2	58	61
2	CH ₂ Cl ₂	98/2	62	65
3	DCE	98/2	56	63
4	1,4-Dioxano	98/2	60	60
5	THF	98/2	59	58

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

A diferencia de otras reacciones de *N*-sulfonyl iminas catalizadas por ácidos de Lewis, donde el empleo de disolventes coordinantes como el THF producía la inhibición del proceso, en este caso el disolvente parece tener una influencia muy escasa en la reactividad y enantioselectividad. Así, se obtuvieron valores de rendimiento y exceso enantiomérico muy similares en tolueno, CH₂Cl₂, THF o dioxano. En cualquier caso, ninguno de los nuevos disolventes examinados permitió superar el 65% ee obtenido previamente en CH₂Cl₂.

A continuación decidimos examinar el alcance estructural tanto en cuanto a la sustitución en el 1-azadieno como en el dienófilo.

a) Sustitución en el azadieno

Comenzamos con el efecto de la sustitución en los anillos aromáticos (Ar¹ y Ar²) de diferentes *N*-(2-piridil)sulfonyl iminas derivadas de chalcona. En la Tabla 4.6 se

muestran los resultados obtenidos en las condiciones de reacción optimizadas con el sistema catalítico Cu(OTf)₂/LXXII.

Tabla 4.6 Alcance estructural de la cicloadición catalizada por Cu(OTf)₂/LXXII

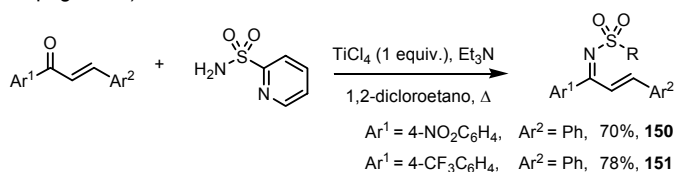
Ar^1 $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\text{CH=CHAr}^2$ + $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (20 equiv.)
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}, 3\text{d}]{\text{LXXII (11 mol\%), Cu(OTf)}_2 \text{ (10 mol\%)}}$

Entrada	Ar ¹	Ar ²	Dieno	Rdto (%) ^a	Prod	endo/exo ^b	ee (%) ^b
1	Ph	Ph	20	60	145	98/2	65
2	Ph	2-naftilo	35	55	146	98/2	59
3	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	34	71	147	98/2	60
4	2-naftilo	Ph	32	59	148	98/2	60
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	31	80	149	98/2	62
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	150 ²⁸¹	93	152	98/2	30
7	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	151 ²⁸¹	87	153	98/2	65

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

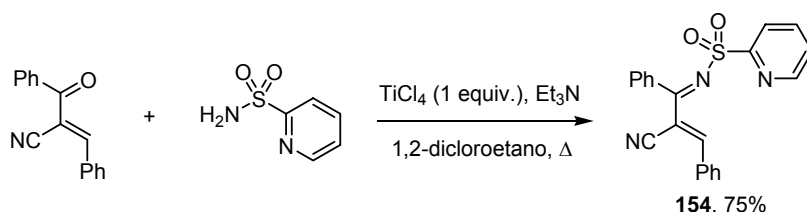
Este estudio reveló una gran fidelidad estereoquímica con independencia de la distinta naturaleza estérica y electrónica de los grupos Ar¹ y Ar². Así, en todos los casos se observó una casi completa *endo*-selectividad (98:2 medida por HPLC) y seis de las siete iminas evaluadas proporcionaron enantioselectividades comprendidas entre un 59% y un 65% ee. La única excepción a esta tendencia general se encontró en el dieno portador de un grupo *p*-nitrofenilo directamente unido al carbono imínico (**150**²⁸¹, Ar¹ = *p*-NO₂C₆H₄, entrada 6), cuya reacción transcurrió con un 30% ee.

281. Las nuevas *N*-sulfonyl cetiminas α,β -insaturadas **150** y **151** se sintetizaron empleando las condiciones de reacción anteriormente descritas para la preparación de **31-35** (ver capítulo 2 apartado 2.6.3, página 65)



En cuanto a la efectividad de la reacción, se observa que la presencia de grupos atractores de electrones en los restos aromáticos Ar¹ (entradas 5-7) y Ar² (entrada 3) produce un incremento significativo en el rendimiento de la cicloadición (típicamente del 55-60% al 71-93%).

Dado que los grupos de Boger²⁶⁵ y Fowler²⁶⁶ habían demostrado que la presencia de un grupo atractor de electrones (-CO₂R o -CN) en la posición C-3 del sistema 1-azadieno produce un drástico incremento en la reactividad, decidimos estudiar el comportamiento del azadieno **154**, que presenta un grupo ciano en dicha posición. Esta imina α,β-insaturada se preparó con buen rendimiento (75%) empleando el método general (Esquema 4.21).

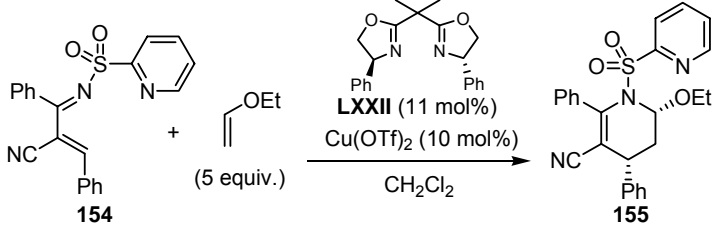


Esquema 4.21

La reacción de **154** con 5 equivalentes de etil vinil éter en presencia del complejo quiral Cu(OTf)₂/LXXII (10 mol%) en las condiciones habituales se completó en tan sólo 15 minutos, frente a los 3 días requeridos en el caso de los dienos que no poseen esta activación adicional. Desafortunadamente, sin embargo, la tetrahidropiridina **155** se aisló racémica (Tabla 4.7, entrada 1). Esta nula enantioselectividad nos hizo sospechar que en este caso la reacción térmica (no asimétrica) podría competir eficazmente con la reacción catalizada (enantioselectiva). Efectivamente, cuando se llevó a cabo la reacción entre **154** y etil vinil éter en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente en ausencia de catalizador se obtuvo el cicloaducto **155** con un 86% de rendimiento en tan sólo 30 minutos (entrada 2). Un descenso de la temperatura permitió alcanzar un 24% ee a -20 °C tras 10 horas de reacción (entrada 4), mientras que a temperaturas inferiores se observó una inhibición del proceso (menos de un 10% de conversión tras 48 h a -40 °C; entrada 5).

265. a) D. L. Boger, T. T. Curran, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5439. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2999. Para una versión intramolecular, véase: c) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2068.

266. El grupo de Fowler ha observado una activación similar en *N*-acil-1-aza-1,3-dienos con un sustituyente ciano en la posición C-2: a) M. Teng, F. W. Fowler, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2481. b) M. Teng, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5646. c) N. J. Sisti, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *Synlett* **1991**, 816. d) C. Trione, L. M. Toledo, S. D. Kuduk, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2075.

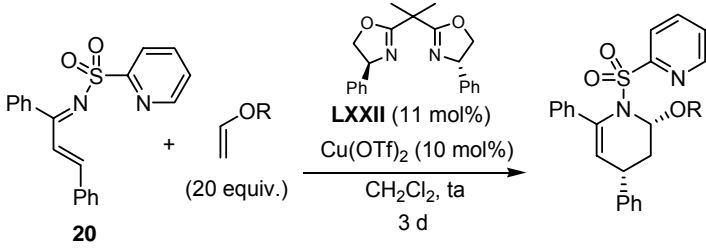
Tabla 4.7 Reacción de HDA del azadieno **154** con etil vinil éter catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{LXXII}$





Entrada	Catalizador	T (°C)	Tiempo	endo/exo ^b	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{LXXII}$	25	15 min	98/2	88	0
2	-	25	30 min	98/2	86	0
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{LXXII}$	0	2 h	98/2	86	0
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{LXXII}$	-20	10 h	98/2	78	24
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{LXXII}$	-40	48 h	-	<10	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna quiral Chiracel AD)

b) Sustitución en el dienófilo

Con objeto de evaluar la versatilidad estructural en el dienófilo, decidimos estudiar el comportamiento de un éter vinílico con un sustituyente alquilo voluminoso, como el *tert*-butil vinil éter, y un sustrato cíclico como el dihidrofurano (Tabla 4.8). En ambos casos los resultados fueron muy inferiores a los obtenidos con el etil vinil éter. En la reacción con el *tert*-butil vinil éter se observó un importante descenso en la reactividad (20% rendimiento), diastereoselectividad (*endo/exo* = 80:20) y enantioselectividad (25% ee), mientras que el dihidrofurano sufrió una rápida descomposición en presencia del ácido de Lewis, recuperándose el azadieno inalterado.

Tabla 4.8 Influencia del dienófilo en la reacción catalizada por Cu(OTf)₂/LXXII


Entrada	Dienófilo	endo/exo ^b	Prod.	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1		98/2	145	62	65
2		80/20	156	20	25
3		-	-	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

4.4.4 N-(8-Quinolilsulfonil)-1-azadienos en reacciones HDA con vinil éteres

El sistema catalítico compuesto por Cu(OTf)₂/LXXII ha demostrado ser un ácido de Lewis eficaz en la reacción HDA asimétrica entre *N*-(2-piridilsulfonil)-1-azadienos y etil vinil éter, lo que representa un importante avance con respecto a las metodologías previamente descritas en la bibliografía basadas en la reacción térmica. Sin embargo, este procedimiento aún posee importantes limitaciones: 1) la necesidad de emplear un gran exceso del vinil éter (20 equivalentes), 2) la escasa versatilidad en cuanto a la sustitución en el dienófilo (la reacción parece estar restringida al uso de etil vinil éter) y 3) los valores moderados de enantioselectividad alcanzados (59-65% ee).

Con objeto de superar estos niveles de reactividad y enantioselectividad se nos ocurrió introducir una nueva modificación en el grupo sulfonilo coordinante. En concreto, nos planteamos reemplazar el grupo 2-piridilo por una unidad de 8-quinolina, que posee el átomo de nitrógeno sp² una posición más alejada con respecto al grupo sulfonilo. Este cambio nos permitiría evaluar la influencia de la geometría del quelato cíclico, una vez producida la coordinación con el metal, que en este caso sería de seis eslabones en lugar de cinco (Figura 4.12).

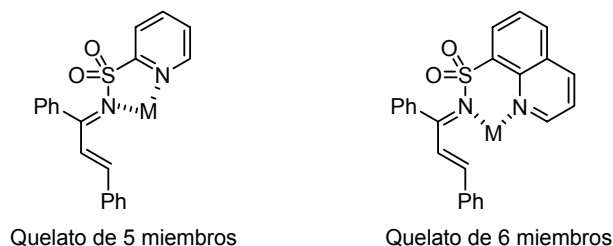
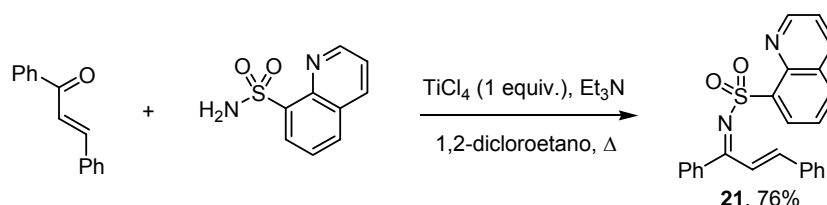


Figura 4.12

a) Preparación del *N*-(8-quinolil)-1-azadieno a partir de la chalcona

La *N*-(8-quinolilsulfonyl) imina de la chalcona **21** se preparó a partir de ésta por condensación directa con la correspondiente sulfonamida en las condiciones típicas de preparación de otros 1-azadienos²⁸² (Esquema 4.22).



Esquema 4.22

b) Reactividad del 1-azadieno **21** en presencia de ácidos de Lewis

En primer lugar decidimos evaluar la reactividad de la *N*-8-quinolilsulfonyl cetimina α,β -insaturada **21** frente a etil vinil éter en presencia de diferentes ácidos de Lewis (10 mol%) en las condiciones habituales de reacción (CH_2Cl_2 , temperatura ambiente). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.9.

En clara diferencia con el comportamiento de su análogo 2-piridilsulfonyl **20** (véase Tabla 4.3), el sustrato **21** únicamente reaccionó cuando se empleó $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como ácido de Lewis (entrada 2), resultando especialmente sorprendente no observar reactividad en presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (entrada 1). La reacción de **21** con etil vinil éter (5 equivalentes) catalizada por $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ condujo con buen rendimiento (62%) al cicloadducto **157** como una mezcla *endo/exo* 70:30 tras 3 días de reacción. Esta pobre diastereoselectividad no era especialmente preocupante ya que en casos anteriores habíamos observado que la *endo*-selectividad mejoraba drásticamente en presencia de ligandos quirales.

282. La síntesis de la 8-quinolilsulfonamida se había descrito con anterioridad en esta tesis doctoral (Capítulo 2, apartado 2.5.2, pag. 50).

Tabla 4.9 Evaluación de la fuente metálica

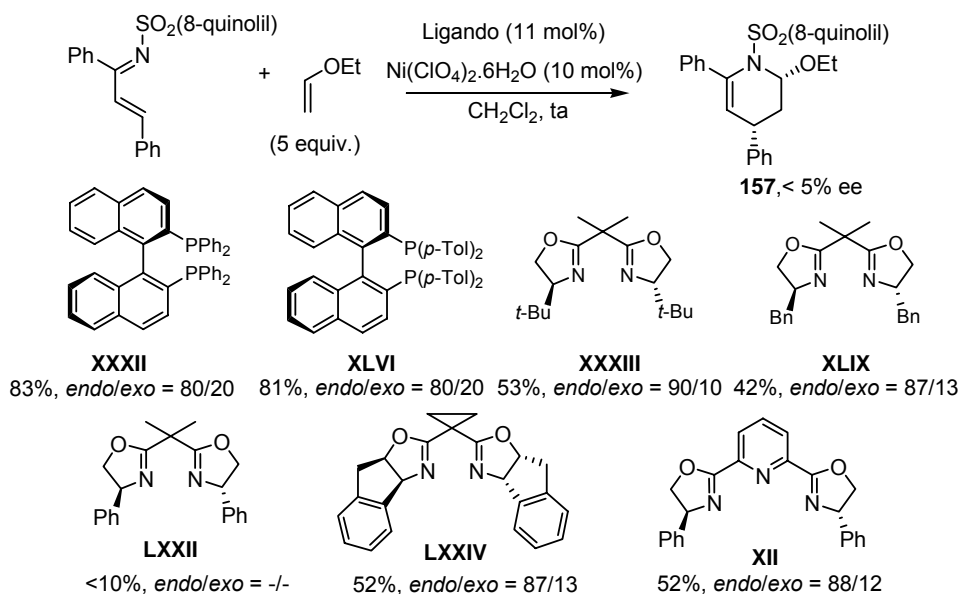
21 + (X equiv.) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{\text{Fuente Metálica (10 mol\%)}}$ 157

Entrada	Fuente Metálica	X (equiv.)	Tiempo (d)	endo/exo ^a	Rdto (%) ^b
1	Cu(OTf) ₂	20	5	-	-
2	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	5	3	70/30	62
3	Mg(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	20	5	-	-
4	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	20	5	-	-

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b En producto puro tras cromatografía en columna.

b) Desarrollo de una variante catalítica asimétrica

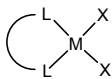
A continuación procedimos al estudio de la enantioselectividad de la reacción modelo entre **21** y etil vinil éter en presencia de una variedad de ligandos quirales con coordinación P,P- y N,N- (Esquema 4.23).

**Esquema 4.23**

Como cabía esperar, en todos los casos la *endo*-selectividad mejoró hasta alcanzar niveles aceptables (80:20-90:10). Desafortunadamente, y para nuestra sorpresa, todos los ligandos estudiados proporcionaron enantioselectividades prácticamente nulas ($\leq 5\%$ ee). En términos de reactividad, tan sólo se observaron conversiones completas en el caso de los ligandos de tipo difosfina BINAP (**XXXII**) y Tol-BINAP (**XLVI**), aislándose la tetrahidropiridina **157** con rendimientos superiores al 80%. Curiosamente, la bisoxazolina **LXXII**, que había sido el ligando óptimo en la reacción de la 2-piridilsulfonyl imina **20** catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, proporcionó en este caso conversiones inferiores al 10%. Una situación intermedia se obtuvo con el resto de ligandos bisoxazolina y PyBOX (42-53% de rendimiento).

En un intento “a la desesperada” de obtener inducciones asimétricas más elevadas, decidimos probar el ligando DBFOX (**LXXV**), que presenta como peculiaridad frente al resto de ligandos estudiados su naturaleza *trans*-coordinante^{283,284} de tipo N,N con el metal. Nos planteamos que quizás el diferente modo de coordinación del ligando al metal, debido al muy superior ángulo de mordida y al tercer punto de coordinación (el átomo de oxígeno) que incorpora la unidad de dibenzofurano, podría lograr un apantallamiento más eficaz de una de las caras del azadieno. El grupo de Kanemasa, que es el que ha desarrollado este ligando, ha ilustrado ampliamente su elevada eficacia en reacciones enantioselectivas catalizadas por sales de níquel²⁸⁵, incluyendo cicloadiciones Diels-Alder^{285a,c} y 1,3-dipolares^{285g}.

283. La mayoría de los ligandos quirales aplicados en catálisis asimétrica presentan ángulos de mordida heteroátomo-metal-heteroátomo cercanos a 90° (típicamente entre 85° y 95°), lo que determina su naturaleza *cis*-coordinante (véase Figura). En cambio, ligandos capaces de forzar ángulos de mordida superiores a 100° (típicamente entre 100° y 120°) tienden a coordinarse al metal de modo *trans*-coordinante.

Ligando bidentado *cis*-coordinanteLigando bidentado *trans*-coordinante

284. Para ejemplos sobre la influencia del ángulo de mordida del ligando quiral en la enantioselectividad véase: a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814. b) D. A. Evans, T. Lectka, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027. c) M. Sawamura, R. Kuwano, T. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 111. d) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295. e) H. Nishiyama, S. Yamaguchi, M. Kondo, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306.
285. a) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6454. b) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, J. Tanaka, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355. c) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S.-I. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074. d) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8675. e) K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394. f) K. Itoh, Y. Oderaotoshi, S. Kanemasa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 635. g) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. h) K. Itoh, M. Hasegawa, J. Tanaka, S. Kanemasa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 979.

Este mismo grupo ha demostrado por difracción de Rayos X del complejo Ni/DBFOX la coordinación *trans* del ligando al átomo de níquel, que se dispone en una geometría octaédrica con tres moléculas de H₂O como ligandos (Figura 4.13).

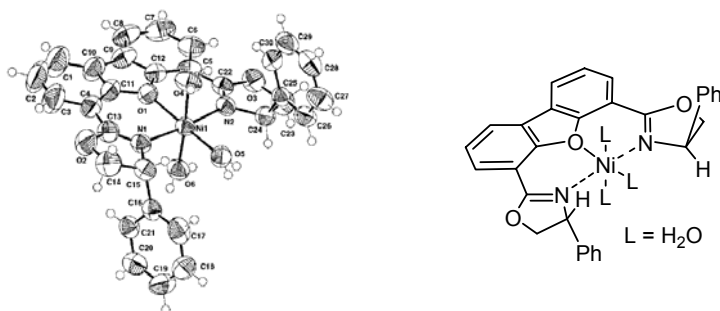
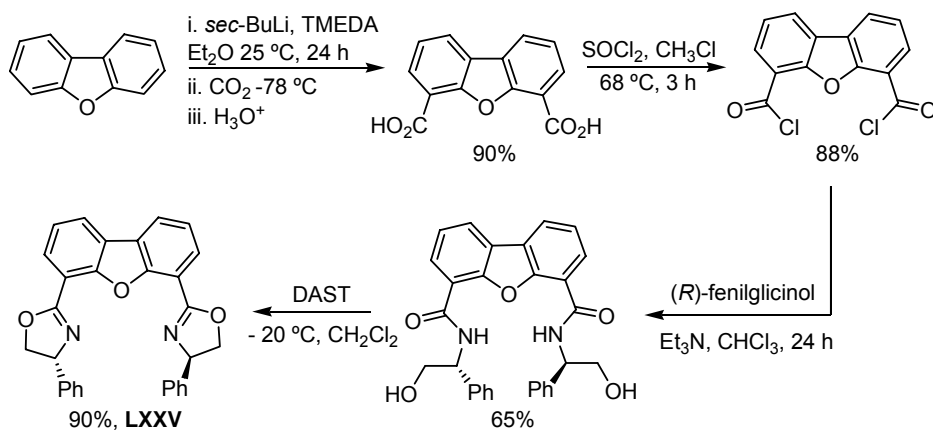


Figura 4.13

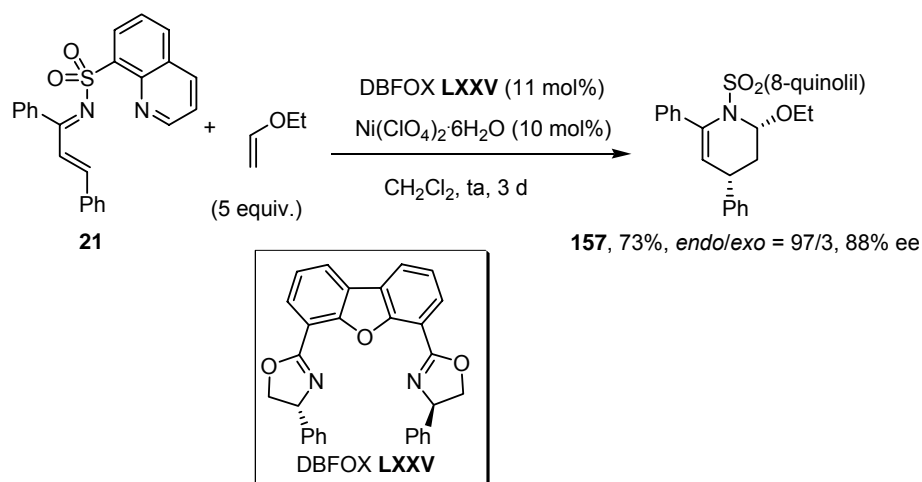
Debido a que el ligando DBFOX no es comercialmente asequible, éste se preparó con un 46% de rendimiento global siguiendo la secuencia de cuatro etapas descrita en la bibliografía²⁸⁶ (Esquema 4.24).



Esquema 4.24

Una vez sintetizado, el ligando DBFOX (11 mol%) se empleó en combinación con Ni(ClO₄)₂·6H₂O (10 mol%) en la reacción HDA entre la imina **21** y etil vinil éter (Esquema 4.25). Para nuestra satisfacción, este nuevo sistema catalítico proporcionó buen rendimiento (73%), excelente *endo*-selectividad (*endo/exo* = 97:3) y elevada enantioselectividad (88% ee).

286. I. Ulrich, Y. Oderaotshi, S. Kanemasa, D. P. Curran, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 46.

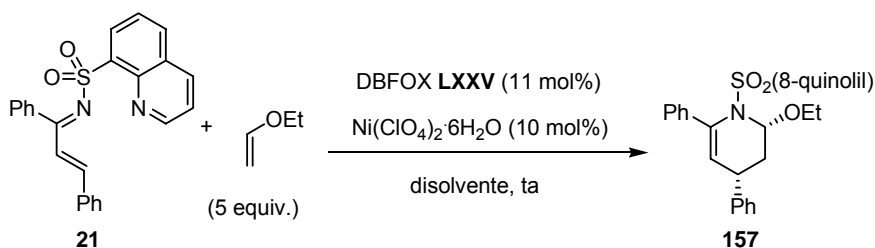


Esquema 4.25

c) Refinamiento de las condiciones de reacción

Tras esta modificación del grupo sulfonilo coordinante y del catalizador quiral pensamos que un refinamiento de las condiciones de reacción podría traducirse en una mejora de la enantioselectividad del proceso.

En primer lugar efectuamos un pequeño barrido de disolventes de diferente polaridad y naturaleza coordinante (Tabla 4.10). Tan sólo los disolventes clorados CH_2Cl_2 y DCE proporcionaron el cicloaducto **157**, que se aisló en ambos casos con buen rendimiento y estereoselectividad (entradas 2 y 3). Sin embargo, no se observó transformación alguna tras 5 días de reacción en disolventes apolares no coordinantes como el tolueno (entrada 1) o disolventes oxigenados coordinantes como el THF o el Et_2O (entradas 4 y 5, respectivamente).

Tabla 4.10 Influencia del disolvente en la reacción catalizada por Ni/DBFOX LXXV

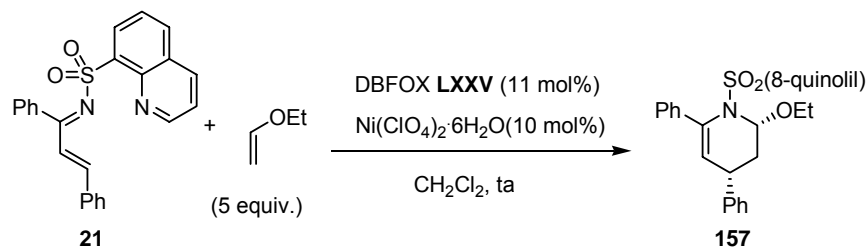
Entrada	Disolvente	Tiempo (d)	endo/exo ^b	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	5	-	-	-
2	CH ₂ Cl ₂	3	97/3	74	88
3	DCE	3	90/10	70	85
4	THF	5	-	-	-
5	Et ₂ O	5	-	-	-

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

Por otra parte, ya se ha comentado anteriormente que el complejo $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en presencia del ligando DBFOX conduce a un complejo quiral que contiene tres moléculas de agua coordinadas al metal (véase Figura 4.13). El grupo de Kanemasa ha observado que la enantioselectividad de algunas reacciones catalizadas por $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /DBFOX se ve influenciada por la presencia o ausencia de las moléculas de agua²⁸⁷. Cuando se efectuó la reacción modelo en presencia de tamiz molecular activado²⁸⁸ de 4 Å se obtuvo la tetrahidropiridina **157** con buen rendimiento (68%) pero exceso enantiomérico nulo (Esquema 4.26). Este resultado desvela el papel clave de los ligandos H_2O en la actividad y enantioselectividad del complejo Ni^{II} /DBFOX. Hasta donde nosotros conocemos, ni el propio grupo de Kanemasa ni ningún otro grupo investigador ha descrito un efecto tan drástico sobre la influencia de las moléculas de agua presentes en el catalizador $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /DBFOX en la enantioselectividad de la reacción.

287. Por ejemplo, en la reacción de adición conjugada de nitrometano a (1-pirazolil)enonas, el complejo $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ /DBFOX anhidro (en presencia de tamiz molecular de 4 Å) proporciona un producto con un 84% ee: (ref. 285e K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13394).

288. Previamente el tamiz molecular se activó en un microondas doméstico (500 W, 2 min).



En presencia de Tamiz 4Å 68%, *endo/exo* = 90/10; 0% ee

En ausencia de Tamiz 4Å 73%, *endo/exo* = 97/3; **88% ee**

Esquema 4.26

Otro factor que decidimos estudiar con más detalle y que resultó determinante en la enantioselectividad del proceso es el tiempo de complejación entre la sal metálica $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y el ligando DBFOX. Puesto que ya habíamos constatado que la sal de níquel(II) por sí misma cataliza eficazmente la reacción no asimétrica, era fundamental no adicionar el 1-azadieno y el etil vinil éter antes de que todo el $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ estuviera complejoado con el ligando DBFOX²⁸⁹. La Figura 4.14 muestra gráficamente la influencia del tiempo de complejación de la mezcla $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /DBFOX en la enantioselectividad de la reacción modelo entre **21** y etil vinil éter. Puede apreciarse claramente que son necesarias al menos 4 horas de complejación para alcanzar el máximo de inducción asimétrica (88% ee). A partir de este tiempo la enantioselectividad se mantiene constante.

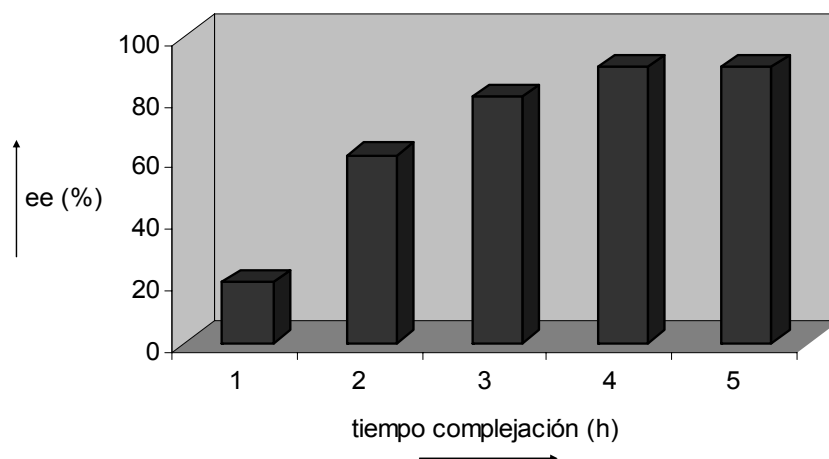


Figura 4.14

289. Por ello se emplea un exceso de ligando (11 mol%) con respecto a la sal de Ni^{II} (10 mol%).

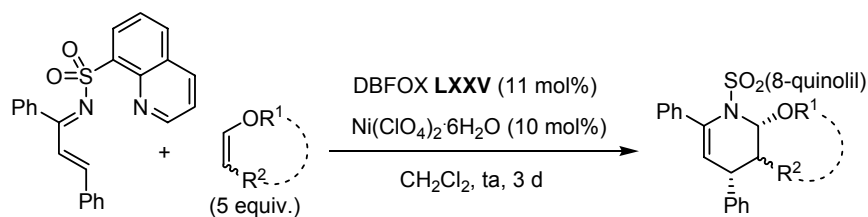
4.4.5 Alcance estructural de la reacción de ADA catalizada por el complejo Ni/DBFOX (LXXV)









Una vez optimizados los distintos parámetros experimentales de reacción, decidimos comprobar si el alcance estructural de este sistema catalítico superaba al de la reacción de 2-piridilsulfonil iminas catalizada por Cu(OTf)₂/LXXII, tanto en cuanto a la sustitución en el azadieno como a la variedad estructural del dienófilo.

a) Sustitución en el dienófilo

En la Tabla 4.11 se muestran los resultados correspondientes a la reacción del 1-azadieno **21** con diversos vinil éteres con diferente sustitución en el oxígeno y en el doble enlace. La reacción transcurrió de forma eficaz con vinil éteres monosustituídos portadores en el oxígeno de sustituyentes alquilo primarios como el *n*-propil vinil éter (entrada 2, 91% ee) o grupos alquilo secundarios como el ciclohexil vinil éter (entrada 3, 88% ee). Incluso el *tert*-butil vinil éter, mucho más impedido estéricamente, proporcionó el correspondiente aducto **160** con buena diastereoselectividad (*endo/exo* = 80:20) y aceptable enantioselectividad (68% ee), si bien la menor reactividad de este dienófilo se tradujo en un pobre rendimiento (35%, entrada 4).

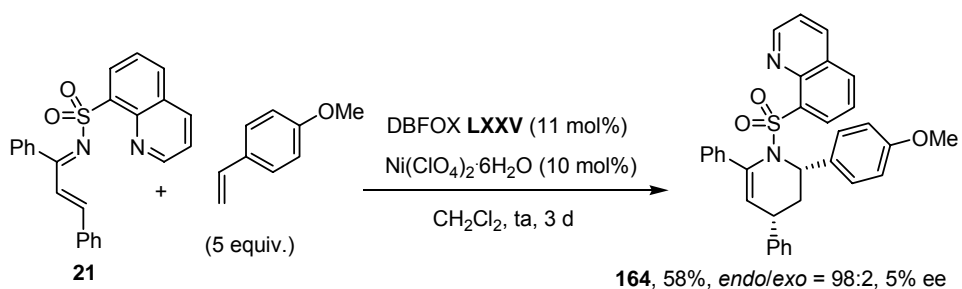
La enantioselectividad del proceso demostró ser mucho más sensible a la presencia de sustituyentes en el doble enlace del vinil éter. Así, el empleo de una mezcla comercial 50:50 de (*E*)- y (*Z*)- etil 2-propenil éter condujo exclusivamente al cicloaducto **161**, resultante de la reacción con el dienófilo de configuración (*E*)-, cinéticamente más reactivo. Sin embargo, a pesar de la buena reactividad (68%) y excelente diastereoselectividad (98:2) el aducto *endo*-**161** se aisló con tan sólo un 4% ee (entrada 5). Para estudiar el comportamiento de vinil éteres de configuración *Z* se probaron los sustratos cíclicos dihidrofurano y dihidropirano. El primero de ellos resultó ser particularmente reactivo, aislándose el producto bicíclico **162** con excelente rendimiento (93%) tras un día de reacción aunque con baja enantioselectividad (20% ee, entrada 6). La superior reactividad ofrecida por este dienófilo permitió efectuar la reacción a 0 °C, lo que produjo un incremento de la enantioselectividad hasta el 58% ee, manteniéndose el buen rendimiento (91%; entrada 7). Por otra parte, el tetrahidropirano reaccionó limpiamente en 3 días, proporcionando el cicloaducto **163** con un 78% de rendimiento y casi completa *endo*-selectividad. Sin embargo, el exceso enantiomérico de este cicloaducto no pudo determinarse al no lograr resolver el racémico por HPLC utilizando diferentes columnas quirales (ASH, AD, OD, OJ, entrada 8).

Tabla 4.11 Influencia del dienófilo en la reacción catalizada por Ni/DBFOX LXXV


Entrada	Dienófilo	Rdto (%) ^a	Prod.	endo/exo	ee (%) ^b
1		73	157	97/3	88
2		69	158	98/2	91
3		70	159	98/2	88
4		35	160	80/20	68
5		67	161	98/2	4
6		93	162	98/2	20
7		91	162	98/2	58 ^c
8		78	163	98/2	- ^d

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC. ^c Realizada a 0 °C. ^d No pudo ser determinado.

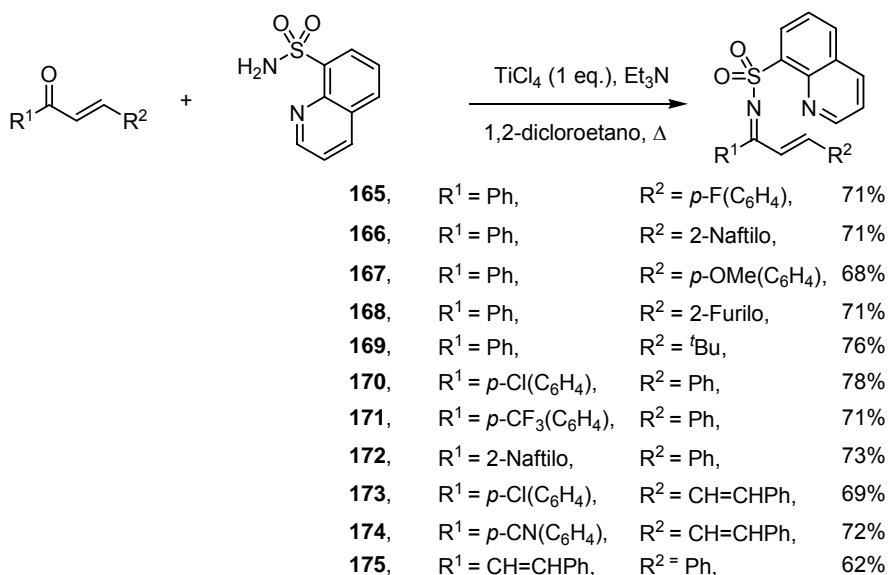
La versatilidad demostrada por el sistema *N*-(8-quinolilsulfonil)-1-azadieno/Ni^{II}-DBFOX nos llevó a evaluar como dienófilos derivados de estireno con grupos aromáticos ricos en electrones (Esquema 4.27). La reacción entre el azadieno **21** y el *p*-metoxiestireno condujo a la tetrahidropiridina **164** después de 3 días a temperatura ambiente con un rendimiento aceptable (58%) y excelente *endo*-selectividad pero, lamentablemente, la casi nula enantioselectividad obtenida (5% ee) nos hizo desistir de seguir intentando ampliar la generalidad estructural de la reacción por esta vía.



Esquema 4.27

b) Sustitución en el azadieno

Para estudiar la generalidad de la reacción con respecto a la sustitución en el 1-azadieno se preparó una amplia variedad de *N*-(8-quinolilsulfonyl) iminas α,β -insaturadas siguiendo el mismo método de síntesis aplicado anteriormente a otros *N*-sulfonil-1-azadienos (Esquema 4.28). Así, se obtuvieron con buenos rendimientos (62-78%) cetiminas derivadas de chalcona, con distintos grupos R^1 y R^2 (sustratos **165-172**), así como iminas derivadas de otras cetonas no enolizables como la dibencilidenacetona (**175**) y otras dienonas aromáticas (**173-174**).



Esquema 4.28

Los resultados obtenidos en la reacción de los azadienos derivados de la chalcona con *n*-propil vinil éter catalizada por Ni^{II}/DBFOX se muestran en la Tabla 4.12.

Tabla 4.12 Alcance estructural de la cicloadición catalizada por Ni/DBFOX

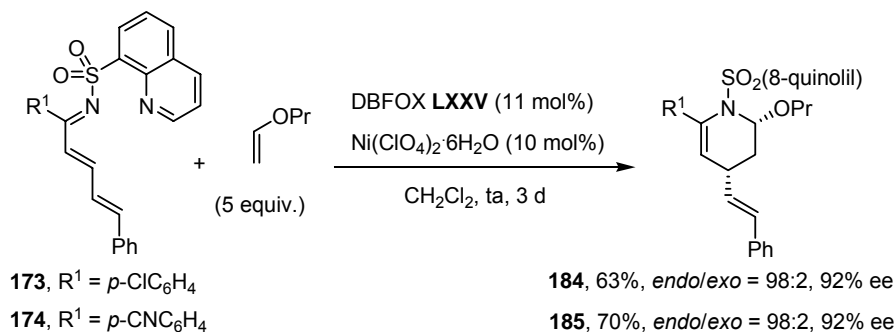
Reaction scheme showing the Diels-Alder reaction of a sulfonamide-substituted azadiene (R¹, R²) with n-propyl vinyl ether (5 equiv.) catalyzed by DBFOX LXXV (11 mol%) and Ni(ClO₄)₂·6H₂O (10 mol%) in CH₂Cl₂ at room temperature (ta) for 3 days. The product is a cyclohexene derivative with the sulfonamide group (SO₂(8-quinolil)) and the n-propyl group (OPr) in the endo/exo configuration, and the R² substituent in the endo position.

Entrada	R ¹	R ²	Rdto (%)	Prod ^a	endo/exo ^b	ee (%) ^b	
1	Ph	Ph	21	66	158	98/2	91
2	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	165	75	176	98/2	92
3	Ph	2-Naftilo	166	69	177	97/3	90
4	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	167	65	178	98/2	80
5	Ph	2-Furilo	168	52	179	97/3	77
6	Ph	^t Bu	169	61	180	98/2	84
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	170	73	181	97/3	90
8	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	171	69	182	97/3	91
9	2-Naftilo	Ph	172	67	183	98/2	6

^a En producto puro tras cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC (Columna AD)

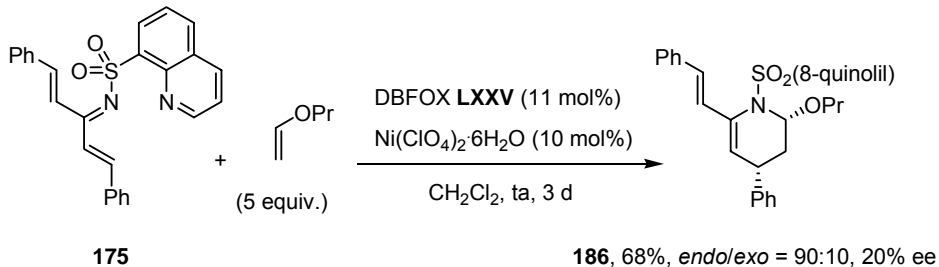
En la mayoría de los casos se obtuvieron buenos rendimientos (61-75%) y niveles homogéneamente elevados de *endo*-selectividad y enantiocontrol (77-92% ee). La reacción tolera bastante bien la presencia de sustituyentes aromáticos con diferente naturaleza estérica y electrónica en la posición β del azadieno (R²). Incluso el sustrato **169**, que posee el voluminoso grupo *terc*-butilo, demostró ser compatible con este sistema catalítico (84% ee, entrada 6). Por el contrario, se observó una versatilidad más limitada en lo que se refiere a la sustitución en el carbono imínico (R¹). Grupos arilo *para*-sustituidos proporcionaron excelentes resultados (90-91% ee, entradas 7 y 8). En cambio, la presencia de un sustituyente con una mayor demanda estérica como el 2-naftilo provocó una fuerte caída de la enantioselectividad (6% ee, entrada 9).

La cicloadición de las iminas **173** y **174**, que contienen un doble enlace adicional conjugado con el sistema 1-azadieno (R^2 = estirilo) merece una atención especial (Esquema 4.29). En los dos casos estudiados se obtuvo el aducto heterocíclico correspondiente a la reacción HDA con buen rendimiento y excelente diastereo- y enantioselectividad (92% ee). En ningún caso se observó la formación de productos con estructura de ciclohexeno correspondientes a la potencial reacción competitiva de Diels-Alder, lo que indica una completa quimioselectividad a favor de la reacción HDA.



Esquema 4.29

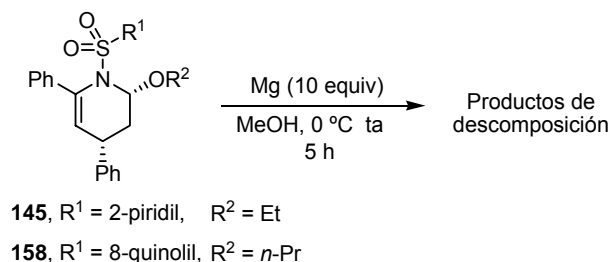
Menos satisfactorios fueron los resultados obtenidos en la cicloadición con la *N*-(8-quinolilsulfonil) imina de la dba (**175**). La reacción tuvo lugar con buen rendimiento y aceptable *endo*-selectividad, pero con pobre enantioselectividad (20% ee). Este resultado pone nuevamente de manifiesto la mayor sensibilidad de la enantioselectividad de esta reacción con respecto a la sustitución en el carbono imínico (Esquema 4.30).



Esquema 4.30

4.4.6 Aplicaciones sintéticas

Los intentos de desprotección de los cicloaductos HDA en las condiciones habituales resultaron infructuosos tanto a partir de los derivados con un grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo como en el caso de los protegidos como *N*-(8-quinolil)sulfonilo. El tratamiento de los cicloaductos **145** y **158** con magnesio (10 equiv) en metanol a temperatura ambiente o a 0 °C condujo exclusivamente a productos de descomposición (Esquema 4.31). Estos resultados negativos se deben muy probablemente a la gran sensibilidad de los grupos funcionales enamina y N,O-acetal una vez liberado el grupo amino.

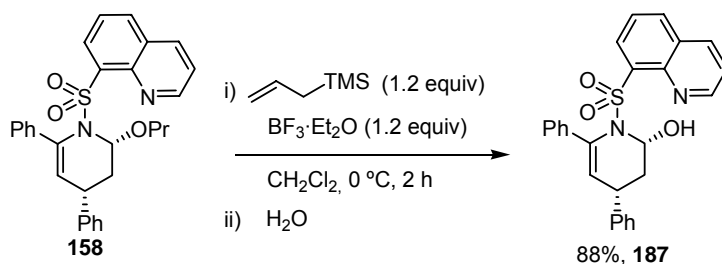


Esquema 4.31

Para aumentar la estabilidad de los productos de desprotección nos planteamos la hidrogenación de los aductos. Sin embargo, la hidrogenación del cicloaducto **158** en presencia de paladio sobre carbono (10 mol%) bajo atmósfera de H_2 condujo principalmente a productos de reducción del sistema quinolínico cuya estructura no pudo ser determinada. Decidimos a continuación reemplazar el grupo alcoxilo de los cicloaductos por un grupo menos lábil vía reacción de alquilación de la sal de *N*-sulfonil iminio, generada *in situ* por tratamiento con un ácido de Lewis. Sin embargo, la reacción de la 2-propoxipiperidina **158** con aliltrimetilsilano en las condiciones habitualmente empleadas para este tipo de transformaciones²⁹⁰ (1 equivalente de $\text{BF}_3\cdot\text{EtO}_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 4 horas) condujo, tras tratamiento acuoso, a la 2-hidroxipiperidina **187** (Esquema 4.32). La formación de este producto se explica fácilmente por adición de una molécula de H_2O a la sal de iminio intermedia²⁹¹.

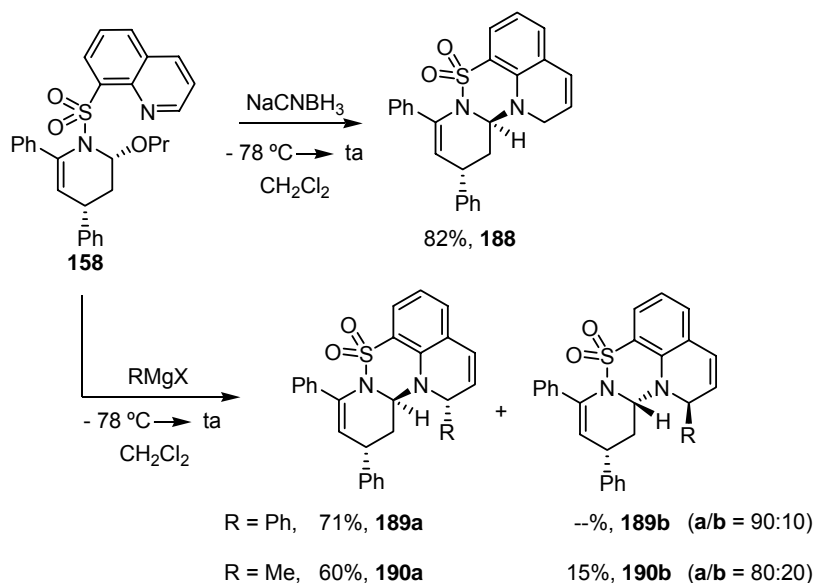
290. Véase, por ejemplo: a) J. M. Harris, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4371. b) M. A. Wijdeven, P. N. M. Botman, R. Wijnmans, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, R. H. Blaauw, B. V. Chiralix, N. Nijmegen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4005. c) R. A. Pilli, L. G. Robello, *Synlett* **2005**, 2297.

291. La configuración estereoquímica del aducto **187** se discute más adelante en la página 199.



Esquema 4.32

Ante la falta de reactividad del aliltrimetilsilano, decidimos emplear nucleófilos más duros como hidruros o reactivos de Grignard. En este caso se obtuvieron de forma totalmente inesperada los productos tetracíclicos **188-190** (Esquema 4.33).



Esquema 4.33

En el caso de la reacción con cianoborohidruro sódico se obtuvo el producto **188** como único diastereoisómero, que se aisló con un 82% de rendimiento. El empleo de PhMgBr como nucleófilo condujo a una mezcla 90:10 de los derivados **189a** y **189b**, de la que únicamente pudo aislarse el compuesto mayoritario **189a** con un 71% de rendimiento tras purificación cromatográfica. Un reactivo de Grignard menos voluminoso como el MeMgBr proporcionó una mezcla diastereomérica **190a/190b** = 80:20 que pudo separarse por cromatografía, obteniéndose ambos productos con rendimientos del 60% y 15%, respectivamente. El poder disponer de ambos diastereoisómeros del producto **190** por separado facilitó enormemente su asignación

estructural y estereoquímica, que se llevó a cabo inequívocamente por RMN, fundamentalmente a través de experimentos bidimensionales COSY, HMBC y NOESY (véase apartado 4.5). Adicionalmente, la estructura de **190b** pudo confirmarse mediante estudios de difracción de rayos X (véase apartado 4.5).

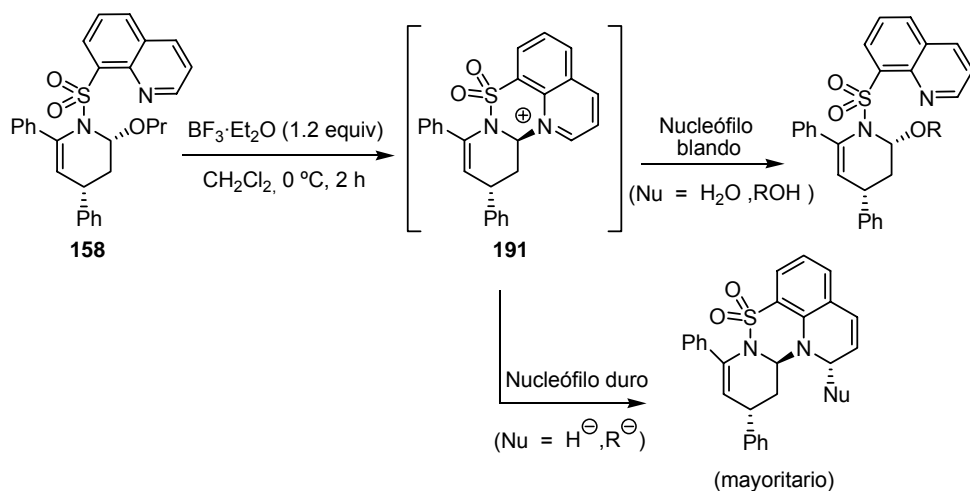
Los productos **188-190** pueden considerarse derivados quirales de [1,2,4]benzotiadiazina-5,5-dióxido²⁹², que constituyen una familia de fármacos que han demostrado elevada eficacia para combatir desórdenes neuronales relacionados con la pérdida de memoria²⁹³.

La formación de este tipo de compuestos se puede explicar fácilmente asumiendo la formación inicial de una sal de quinolinio intermedia **191**, formada por ataque intramolecular del nitrógeno quinolínico a la posición C-2 de la unidad de piridínica. Este ataque transcurre con inversión de la configuración, tal y como ha demostrado el grupo de Boger en el desplazamiento, tanto intermolecular como intramolecular del grupo alcóxido en otros cicloaductos HDA²⁷⁵. Cuando se emplean nucleófilos blandos como agua o alcoholes el intermedio **191** evoluciona por ataque nucleófilo a la posición C-2 de la unidad piperidínica, produciéndose el desplazamiento de la unidad de quinolinio, que transcurre con una nueva inversión de la configuración en este carbono. Sin embargo cuando se emplean nucleófilos duros se produce la adición nucleófila a la posición *orto* de la sal de quinolinio generando los derivados de estructura [1,2,4]benzotiadiazina-5,5-dióxido (Esquema 4.34).

292. Para un ejemplo de la preparación de un [1,2,4]benzotiadiazina-5,5-dióxido quiral con actividad como modulador del receptor AMPA, véase: C. J. Cobley, E. Foucher, J.-P. Lecouvé, I. C. Lennon, J. A. Ramsden, G. Thominot, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3431.

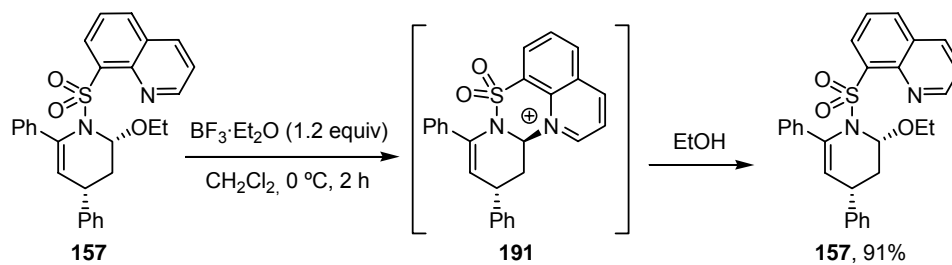
293. Véase, por ejemplo: P. Desos, B. Serkiz, P. Morain, J. Lepagnol, A. Cordi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 3003.

275. R. C. Clark, S. S. Pfeiffer, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2587.



Esquema 4.34

Para verificar la doble inversión de la configuración (retención en el proceso global) que se produce en la reacción con alcoholes o agua en presencia de ácidos de Lewis, y de paso confirmar la configuración relativa del derivado hidroxílico **187**, se diseñó un sencillo experimento. El tratamiento de una disolución incolora del aducto **157** en CH_2Cl_2 con 1.2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ produce la formación de una mezcla amarilla cuyo análisis por TLC refleja la completa transformación del sustrato de partida ($R_f = 0.68$ en *n*-Hexano/ AcOEt 1:1) en un producto altamente polar ($R_f = 0$ en *n*-Hexano/ AcOEt 1:1) tras 2 horas de reacción. La adición posterior de 1.1 equivalentes de etanol a dicha mezcla conduce de manera instantánea (observado por TLC) de nuevo al compuesto **157**, que se aisló con un 91% de rendimiento (Esquema 4.35).



Esquema 4.35

4.5.- ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL Y ESTEREOQUÍMICA

a) Asignación de la stereoquímica *endo*

De acuerdo con los precedentes bibliográficos, la reacción HDA entre *N*-sulfonil-1-azadienos y vinil éteres transcurre con muy elevada *endo*-selectividad. En la Figura 4.15 se comparan los espectros de los productos **145** y **158**, que difieren entre sí en la naturaleza del grupo protector (2-piridilsulfonilo y 8-quinolilsulfonilo), así como en el sistema catalítico empleado para su preparación (Cu^{II} /LXXII ó Ni^{II} /DBFOX, respectivamente). Puede observarse que la analogía entre ambos es muy elevada.

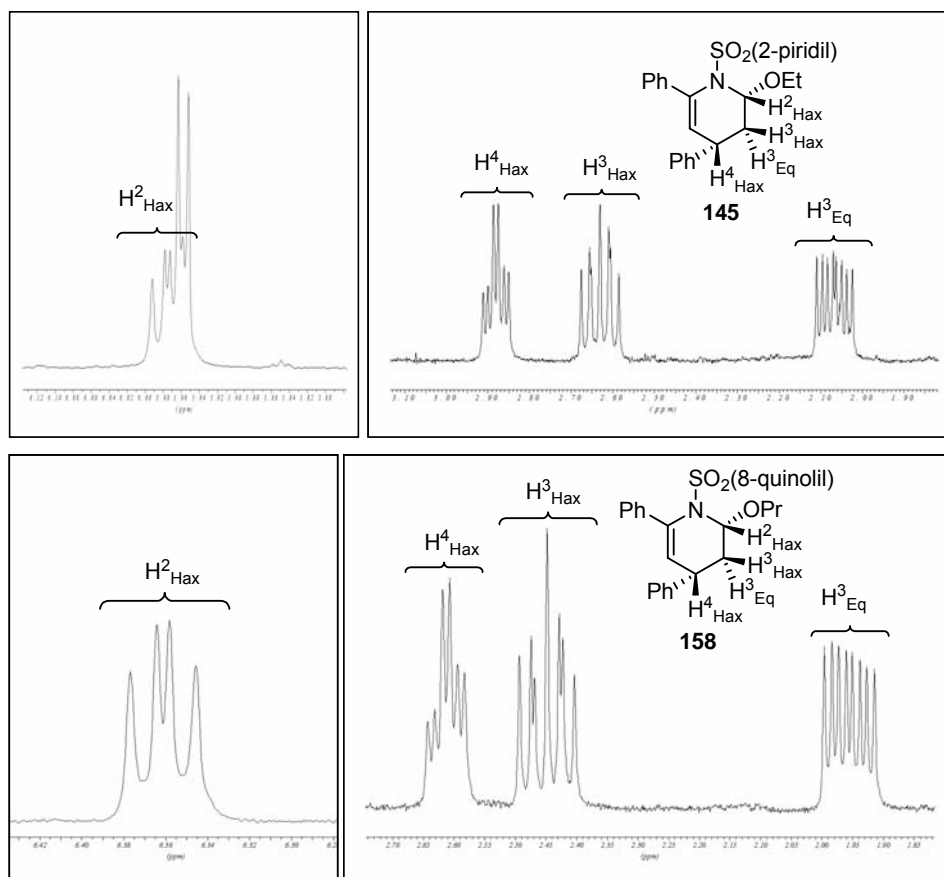


Figura 4.15

Por otra parte, en la Figura 4.16 se muestra una comparativa de los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los protones clave (H^2 , H^3 y H^4) de ambos cicloaductos con los del análogo *N*-fenilsulfonil derivado **LXXVI**, de configuración *endo*, previamente descrito por el grupo de Boger²⁶⁴.

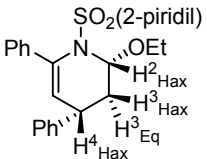
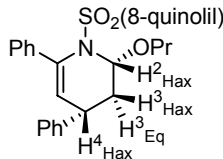
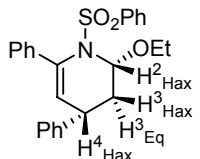
 <p>145</p>	 <p>158</p>	 <p>LXXVI</p>
$H^2_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 5.98 ppm} \\ \text{dd, } J = 6.1, 4.2 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^2_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 6.36 ppm} \\ \text{dd, } J = 5.6, 3.8 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^2_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 6.36 ppm} \\ \text{dd, } J = 5.8, 4.0 \text{ Hz} \end{array} \right.$
$H^3_{Eq} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.07 ppm} \\ \text{ddd, } J = 14.0, 7.8, 4.2 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^3_{Eq} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 1.95 ppm} \\ \text{ddd, } J = 13.9, 7.2, 3.8 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^3_{Eq} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 1.95 ppm} \\ \text{ddd, } J = 14.0, 7.6, 4.0 \text{ Hz} \end{array} \right.$
$H^3_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.62 ppm} \\ \text{ddd, } J = 14.0, 7.1, 5.9 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^3_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.45 ppm} \\ \text{ddd, } J = 14.0, 7.3, 5.4 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^3_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.06 ppm} \\ \text{ddd, } J = 14.0, 7.4, 5.8 \text{ Hz} \end{array} \right.$
$H^4_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.87 ppm} \\ \text{dt, } J = 7.3, 3.4 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^4_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.62 ppm} \\ \text{dt, } J = 7.3, 3.4 \text{ Hz} \end{array} \right.$	$H^4_{Hax} \left\{ \begin{array}{l} \delta \text{ 2.40 ppm} \\ \text{dt, } J = 7.6, 7.4 \text{ Hz} \end{array} \right.$

Figura 4.16

Adicionalmente, la estereoquímica *endo* pudo ser confirmada mediante estudios de difracción de rayos X de un monocristal obtenido a partir de una muestra racémica del cicloaducto **153** (Figura 4.17). En esta estructura puede observarse claramente la disposición axial de los protones H-2 y H-4.

264. a) D. L. Boger, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1517. b) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1713

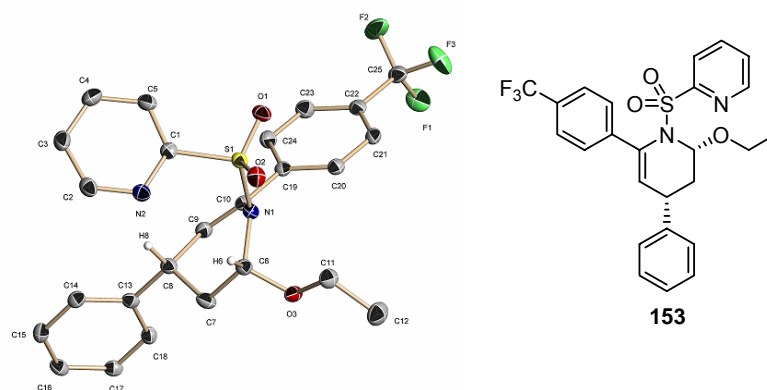


Figura 4.17

b) Estereoquímica relativa de los compuestos tetracíclicos 188-190

La estereoquímica relativa de los tetraciclos **188-190** pudo establecerse por RMN a partir de los diastereómeros **190a** y **190b**. Experimentos bidimensionales HMBC y COSY- H^1 permitieron asignar inequívocamente todos los protones y carbonos, mientras que experimentos NOESY-2D fueron determinantes para la asignación estereoquímica. En la Figura 4.18 se representan los contactos NOE más significativos encontrados en ambos isómeros, que permitieron asignar la estereoquímica relativa de los tres centros quirales. La estereoquímica de los productos **188** y **189a** se estableció por analogía química de sus espectros de RMN con **190a**. Por otra parte, esta asignación estructural está en concordancia con el ataque del reactivo de Grignard por la cara convexa, menos impedida, de la molécula.

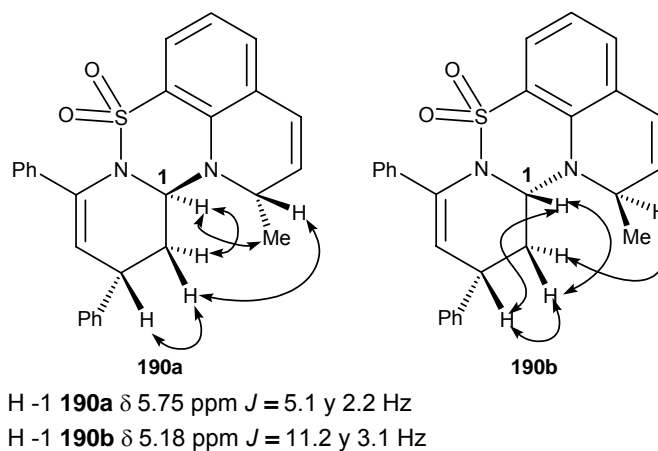


Figura 4.18

c) Configuración absoluta de los cicloaductos

La configuración absoluta ($2S$, $4R$) del producto **190b** se estableció de manera inequívoca mediante difracción de rayos X de un monocristal obtenido por cristalización de una muestra con una pureza enantiomérica del 91% ee (Figura 4.19).

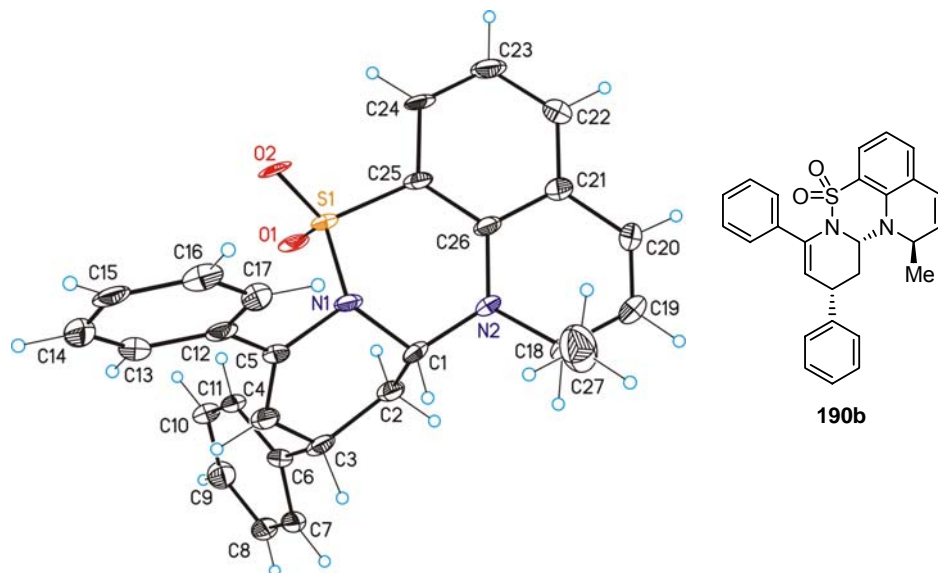


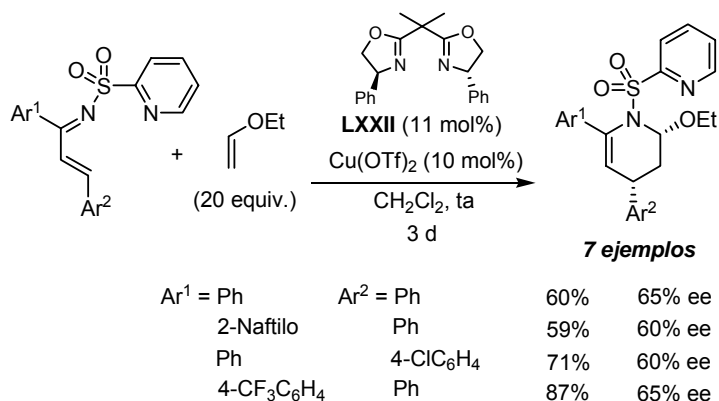
Figura 4.19

4.6.- CONCLUSIONES

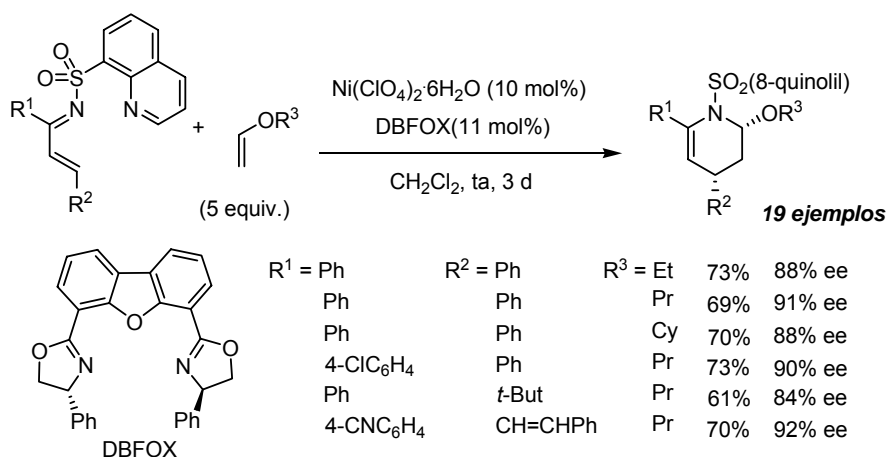
Se han desarrollado los primeros métodos conocidos de reacción HDA catalítica y asimétrica de 1-azadienos. La presencia de un grupo coordinante 2-piridilsulfonilo o 8-quinolilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico es clave en la reacción Diels-Alder de demanda inversa entre *N*-sulfonil-1-aza-1,3-dienos y éteres vinílicos catalizada por ácidos de Lewis. En idénticas condiciones, cetiminas α,β -insaturadas con otros grupos *N*-sulfonilo tales como *N*-tosilo, *N*-(2-tiofenil)sulfonilo o *N*-(*N,N*-dimetilamino)sulfonilo son completamente inertes.

Se han identificado dos sistemas catalíticos capaces de promover esta reacción en su variante enantioselectiva:

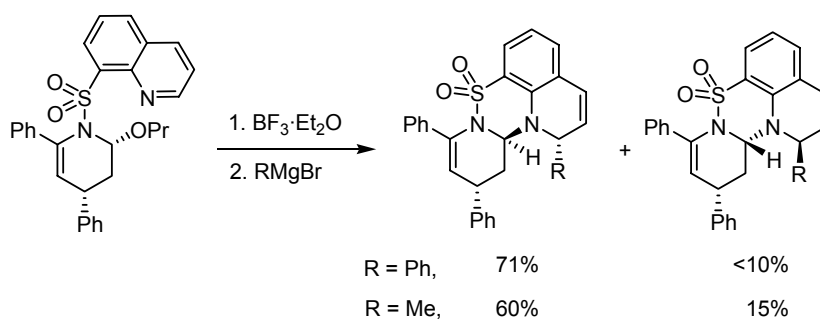
a) La combinación *N*-(2-piridil)sulfonil-1-azadieno con el ácido de Lewis quiral $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BOX-Ph}$ (10 mol%) proporciona buenos rendimientos (60-93%), excelente *endo*-selectividad (98:2) y moderada enantioselectividad (59-65% ee) en la reacción entre iminas α,β -insaturadas derivadas de chalcona y etil vinil éter.



b) El empleo de 1-azadienos con un grupo protector 8-quinolilsulfonilo, junto con el catalizador quiral compuesto por $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y el ligando *trans*-coordinante DBFOX es una combinación óptima para esta reacción asimétrica, permitiendo solucionar importantes limitaciones exhibidas por el sistema catalítico anterior: (1) mayor reactividad, requiriendo menor exceso de dienófilo (5 equiv), (2) versatilidad más amplia en cuanto a la sustitución en el 1-azadieno y en el dienófilo, y (3) excelentes niveles de inducción asimétrica (típicamente en torno a 90% ee).



Estudios iniciales sobre el potencial sintético de estos cicloaductos han permitido su transformación, en una etapa, en derivados quirales de [1,2,4]benzotiadiazina-5,5-dióxido.



CAPÍTULO 5

Parte Experimental

A. TÉCNICAS GENERALES

Cromatografía.

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM) o con alúmina (*Merck*-90, actividad I). En el último caso la alúmina se desactivó previamente con H₂O (6-8% en peso). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos (ee) se han determinado en un aparato *Agilent 1100* empleando las columnas quirales *Daicel Chiralpak AD*, *ASH* o *Chiralcel OD*, el flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se han realizado a temperatura ambiente en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl₃ (7.26 y 77.0 ppm), CD₃OD (3.31 y 49.0 ppm), que se indica entre paréntesis en cada caso.

Los espectros bidimensionales COSY, NOESY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para los compuestos que contienen átomos de fluor se enumera el listado de picos observados en los espectros de ¹³C-RMN. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico o FAB.

Análisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación (Sidl) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *GallenKamp* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su utilización.

Reactivos

Los reactivos se utilizaron directamente. La disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano, Aldrich) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador²⁹⁴.

294. J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510.

La síntesis del complejo metálico $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ ²⁹⁵ se detalla a continuación: Sobre una suspensión de Cu_2O (2.00 g, 14.0 mmol) en CH_3CN (40 mL) se añade una disolución acuosa de HClO_4 al 70% (5 mL, 57.0 mmol) en porciones de 1 mL (reacción muy exotérmica). Tras 30 min de agitación, el sólido formado se filtra en caliente en un Büchner y se recristaliza de Et_2O , obteniéndose $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$ como un sólido blanco²⁹⁶ (4.12 g, 79%).

Los bromuros de alquilzinc se obtuvieron de la casa comercial Aldrich o se prepararon siguiendo en procedimiento descrito en la literatura: en un Schlenk bajo atmósfera inerte se disuelve en DMA (5 mL) el bromuro de alquilo (8.0 mmol), el zinc finamente dividido (11.2 mmoles) y yodo como agente catalítico (0.4 mmol). La reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas y se filtra bajo atmósfera inerte para eliminar el exceso de zinc.

Condiciones de reacción.

De forma general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH_2Cl_2 o AcOEt), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na_2SO_4 o MgSO_4 y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

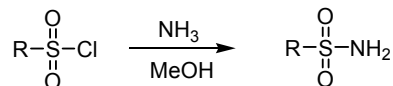
295. Para la síntesis de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$, véase: Kubas, G. J. *Inorg. Synth.* 1979, Vol. XIX, p. 90.

296. Inicialmente se obtiene un sólido azulado debido a la presencia de impurezas de Cu^{II} . La recristalización de Et_2O permitió eliminar estas impurezas.

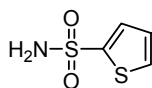
5.1.- SÍNTESIS DE LAS N-SULFONIL IMINAS Y CETIMINAS

5.1.1 Síntesis de sulfonamidas

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas



Sobre una disolución de amoníaco en metanol a 0 °C (20 mL), se adiciona lentamente el correspondiente cloruro de sulfonilo (10.0 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se agita en AcOEt caliente, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la correspondiente sulfonamida, que se utiliza sin purificar en posteriores transformaciones.

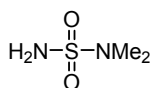
2-Tiofenilsulfonamida²⁹⁷ (2)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la 2-tiofenilsulfonamida **2** como un sólido blanco (1.35 g, 83%).

Pf = 146-147 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.52 (dd, *J* = 4.9 y 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 3.7 y 1.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 4.9 y 3.7 Hz, 1H), 4.63 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 146.4, 132.0, 131.6, 128.1.

N,N-Dimetilaminosulfonamida²⁹⁸ (3)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la N,N-dimetilaminosulfonamida (992 mg, 80%) como un sólido blanco.

Pf = 85-86 °C.

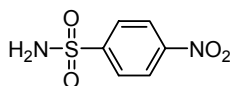
¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆): δ 5.87 (sa, 2H), 2.69 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, acetona-d₆): δ 38.5.

297. S. L. Graham, T. H. Scholz, *Synthesis* **1986**, 12, 1031.

298. F. Boberg, G. J. Wentrup, M. Koepke, *Synthesis* **1975**, 8, 502.

***p*-Nitrofenilsulfonamida²⁹⁹ (4)**



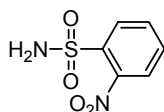
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la *p*-nitrofenilsulfonamida **4** como un sólido blanco (1.61 g, 80%).

Pf = 178-180 °C.

¹H RMN (300 MHz, acetona-*d*₆): δ 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, acetona-*d*₆): δ 150.7, 150.5, 128.4, 125.1.

***o*-Nitrofenilsulfonamida³⁰⁰ (5)**



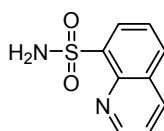
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la *o*-nitrofenilsulfonamida **5** como un sólido blanco (1.57 g, 78%).

Pf = 190-192 °C.

¹H RMN (300 MHz, acetona-*d*₆): δ 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 6.96 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, acetona-*d*₆): δ 160.3, 149.0, 134.5, 133.8, 130.4, 125.7.

8-Quinolilsulfonamida³⁰¹ (6)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la 8-quinolilsulfonamida **6** como un sólido blanco (1.76 g, 85%).

Pf = 172-173 °C.

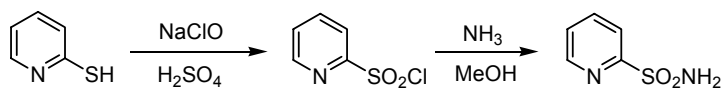
¹H RMN (300 MHz, Acetona-*d*₆): δ 9.09 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.4 y 1.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 7.2 y 1.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.2 y 1.4 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 6.77 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona-*d*₆): δ 152.0, 144.0, 140.7, 138.0, 133.8, 129.8, 129.3, 126.5, 123.2.

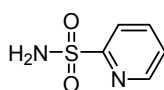
299. N. I. Levitan, I. M. Kolthoff, W. G. Clark, D. J. Tenenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2265.

300. F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2708.

301. G. E. Chivers, R. J. Cremlyn, R. Guy, R. Honeyman, P. Reynolds, *Aust. J. of Chem.* **1975**, 28, 413.

Síntesis de la 2-piridilsulfonamida (7)

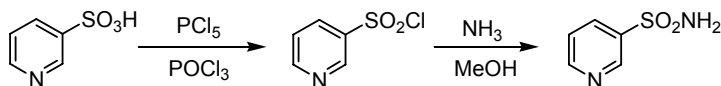
Sobre una disolución de la 2-mercaptopiridina 4 g (36.0 mmol) en H_2SO_4 (100 mL) a 0 °C, se adiciona lentamente hipoclorito sódico durante 20 min. (disolución al 12%, 228 mL, 180.0 mmoles). Tras agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min, se extrae sucesivamente con Et_2O frío (4 x 25 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secan con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el cloruro de sulfonilo, que se utiliza sin purificar en el siguiente paso de reacción. Sobre una disolución de amoníaco en metanol (50 mL) a 0 °C, se adiciona lentamente el cloruro de 2-piridilsulfonilo (36.0 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se agita con AcOEt caliente, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose la 2-piridilsulfonamida **7** como un sólido blanco (3.9 g, 70%).



Pf = 129-131 °C.

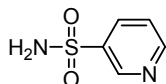
^1H RMN (300 MHz, Acetona- d_6): δ 8.04 (dd, J = 4.7 y 1.7 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.6, 4.7 y 1.3 Hz, 1H), 6.54 (sa, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetona- d_6): δ 161.0, 150.6, 139.1, 127.4, 121.3.

Síntesis de la 3-piridilsulfonamida (49)

Sobre una disolución de pentacloruro de fósforo (2.08 g, 10.0 mmol) en 1 mL de oxiclورو de fósforo se adiciona el ácido 3-piridinilsulfónico (1.03 g, 6.48 mmol). Después de refluir la reacción durante 3 h el exceso del oxiclورو de fósforo se elimina bajo presión reducida obteniéndose un aceite amarillo. El crudo de reacción se extrae con agua helada y éter (3 x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavan con bicarbonato sódico y se secan con MgSO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose el cloruro de sulfonilo, que se utiliza sin purificar en el siguiente paso de reacción. Sobre una disolución de amoníaco en metanol (50 mL) a 0 °C, se adiciona lentamente el cloruro de 2-piridilsulfonilo (36.0 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se elimina el disolvente a

presión reducida. El residuo resultante se agita con AcOEt caliente, se filtra y se elimina el disolvente bajo vacío, obteniéndose la 2-piridilsulfonamida (696.2 mg, 68%) como un sólido blanco.



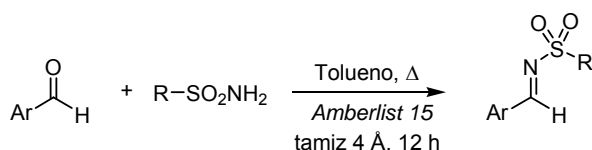
Pf = 102-103 °C.

¹H RMN (300 MHz, Acetona-d₆): δ 9.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.8 y 1.5 Hz, 1H), 8.26 (ddd, *J* = 8.1, 2.4 y 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 4.9 y 0.9 Hz, 1H), 6.97 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, Acetona-d₆): δ 153.5, 147.8, 141.2, 134.7, 124.7.

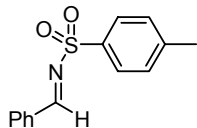
5.1.2 Síntesis de *N*-sulfonil aldiminas aromáticas

Procedimiento general para la síntesis de las *N*-sulfonil aldiminas aromáticas



Una mezcla de aldehído (10.0 mmol), la correspondiente sulfonamida (10.0 mmol), tamiz molecular 4 Å activado (1 g/mmol) y una cantidad catalítica de resina ácida *Amberlist 15* se agita a reflujo en tolueno (10 mL) en un tubo cerrado durante 18 h. La mezcla resultante se filtra sobre *Celita*, lavándose ésta con AcOEt (2 x 4 mL). El conjunto de filtrados se concentra a presión reducida y el residuo se tritura con una mezcla Et₂O/*n*-hexano 1:1, obteniéndose las correspondientes *N*-sulfonil iminas.

(*E*)-Fenil-*N*-(*p*-toluensulfonil)metanimina (**1**)³⁰²



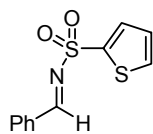
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **1** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 93%.

Pf = 109-111 °C. Bibl. Pf = 112-113 °C

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.00 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 4H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 170.2, 144.6, 139.9, 132.4, 131.3, 129.8, 129.1, 128.1, 126.4, 21.6.

302. J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid. A. Parra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

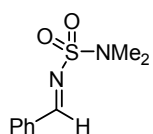
(E)-Fenil-N-(2-tiofenilsulfonil)metanimina (8)

Seguendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **8** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 90%.

Pf = 106-109 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.01 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 3.8 y 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.1 y 1.4 Hz, 1H), 7.64 (tt, *J* = 7.5 y 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 5.1 y 3.8, Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 170.2, 135.2, 134.1, 134.0, 132.2, 131.4, 129.2, 127.7.

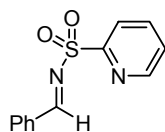
(E)-Fenil-N-(N,N-dimetilaminosulfonil)metanimina (9)³⁰³

Seguendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **9** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 94%.

Pf = 85-86 °C. Bibl. **Pf** = 85-86 °C

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 2.91 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 170.6, 134.6, 132.5, 130.9, 129.2, 38.4.

(E)-Fenil-N-(2-piridilsulfonil)metanamina (10)

Seguendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **10** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 87%.

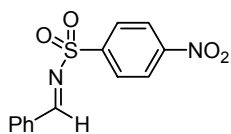
Pf = 118-120 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.28 (s, 1H), 8.75 (ddd, *J* = 4.7, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.11-7.90 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 174.3, 155.9, 150.4, 138.1, 135.4, 132.4, 131.7, 129.2, 127.2, 123.4.

303. M. Huisman, R. ten Have, A. M. van Leusen, *Shynth. Comm.* **1997**, 27, 945.

(E)-Fenil-*N*-(*p*-nitrofenilsulfonil)metanamina (11)



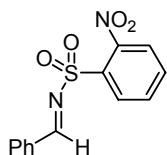
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **11** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 80%..

Pf = 173-174 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.67 (tt, *J* = 7.3 y 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 172.4, 150.6, 144.2, 135.8, 132.0, 131.7, 129.4, 124.3.

(E)-Fenil-*N*-(*o*-nitrofenilsulfonil)metanimina (12)



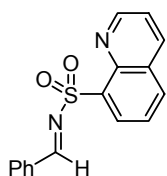
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **12** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 82%.

Pf = 120-121 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.10 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 3H), 7.79 (tt, *J* = 7.3 y 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 73.1, 135.6, 132.9, 132.4, 131.7, 131.5, 130.6, 129.4, 124.9.

(E)-Fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina (13)

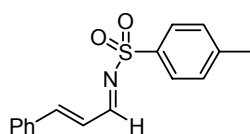


Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **13** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 89%.

Pf = 113-114 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.50 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.4 y 1.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.2 y 1.3 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (tt, *J* = 7.4 y 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 175.4, 151.4, 143.5, 136.6, 134.9, 134.8, 134.1, 132.7, 132.6, 131.4, 129.1, 128.8, 125.6, 122.1.

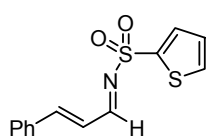
(1E, 2E)-3-Fenil-N-(2-*p*-tolilsulfonil)prop-2-en-1-imina (14)³⁰⁴

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **14** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 92%.

Pf = 109-111 °C. Bibl. **Pf** = 109-110 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 16.0 y 9.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 70.8, 153.8, 144.5, 135.4, 134.1, 131.6, 129.8, 129.2, 128.6, 127.9, 124.7, 21.6.

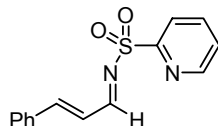
(1E, 2E)-3-Fenil-N-(2-tiofenilsulfonil)prop-2-en-1-imina (15)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **15** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 53%.

Pf = 105-107 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 3.7 y 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 4.9 y 1.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 4.9 y 3.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 15.8 y 9.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 1171.0, 154.3, 138.9, 134.1, 133.9, 133.8, 132.8, 131.8, 129.2, 128.7, 127.7, 124.6.

(1E, 2E)-3-Fenil-N-(2-piridilsulfonil)prop-2-en-1-imina (16)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **16** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 65%.

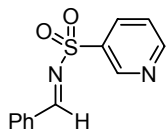
Pf = 80-81 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 4.7, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.25 (dt, *J* = 7.9 y 0.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 15.8 y 9.4 Hz, 1H).

304. Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777.

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 174.9, 156.1, 155.3, 150.4, 138.1, 134.1, 131.9, 129.3, 128.9, 127.2, 124.7, 123.2.

(E)-Fenil-*N*-(3-piridilsulfonil)metanimina (50)



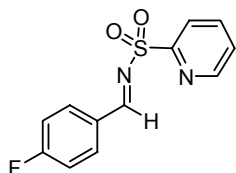
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **50** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 85%.

Pf = 108-109 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.8 y 1.3 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.56, (m, 1H), 7.43 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 171.8, 154.0, 148.9, 135.7, 135.6, 135.2, 132.0, 131.7, 129.3, 123.7.

(E)-(4-Fluorofenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (62)



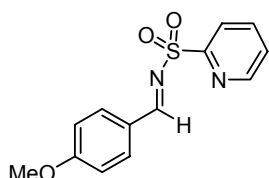
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **62** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 78%.

Pf = 82-84 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.15 (s, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 4.7, 1.5 y 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96-7.84 (m, 3H), 7.47 (ddd, *J* = 7.5, 4.7 y 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 172.8, 155.7, 150.5, 138.2, 134.4, 128.7, 128.7, 127.4, 123.4, 116.9, 116.6.

(E)-(4-Metoxifenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (63)



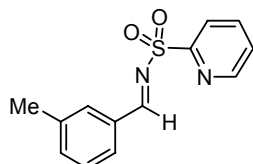
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **63** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 68%.

Pf = 104-105 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.07 (s, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.6, 1.4 y 0.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.44 (ddd, *J* = 7.5, 4.7 y 1.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.2, 165.7, 156.2, 150.3, 138.1, 134.2, 127.1, 125.1, 123.1, 114.8, 55.7.

(E)-N-(2-piridilsulfonil)-3-tolilmetanimina (64)



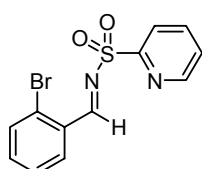
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldmina **64** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 82%.

Pf = 110-111 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.18 (s, 1H), 8.68 (ddd, *J* = 4.6, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 7.7, 4.7 y 1.0 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 174.5, 155.8, 150.4, 139.2, 138.2, 136.4, 132.2, 131.6, 129.4, 129.1, 127.3, 123.3, 21.1.

(E)-Fenil-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (65)



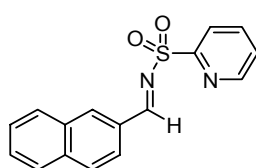
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldmina **65** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 72%.

Pf = 132-134 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.64 (s, 1H), 8.75 (ddd, *J* = 4.7, 1.7 y 0.8 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.8 y 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.9 y 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.7, 4.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 7.4 y 1.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.0, 155.5, 150.5, 138.2, 136.2, 133.9, 131.1, 130.8, 129.3, 128.0, 127.4, 123.5.

(E)-(Naftalen-2-il)-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (66)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldmina **66** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 67%.

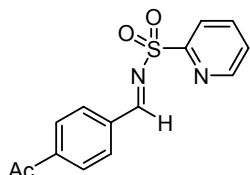
Pf = 140-142 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.29 (s, 1H), 8.63 (ddd, *J* =

4.5, 1.5 y 0.7 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 3H).

^{13}C RMN: 174.2, 155.9, 150.5, 138.2, 136.9, 136.7, 132.6, 130.0, 129.8, 129.7, 129.2, 128.1, 127.3, 124.2, 123.4.

(E)-(4-Acetilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (67)



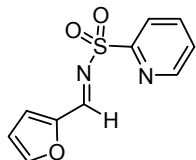
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **67** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 78%.

Pf = 74-75 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.23 (s, 1H), 8.67 (ddd, $J = 4.7$, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.20 (dt, $J = 7.9$ y 1.0 Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 5H), 7.49 (ddd, $J = 7.7$, 5.8 y 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 191.5, 173.1, 149.8, 138.2, 129.9, 129.8, 129.0, 128.8, 128.6, 126.8, 120.7, 26.9.

(E)-(2-Furil)-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (68)



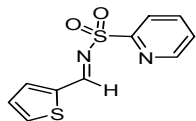
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **68** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 83%.

Pf = 109-110 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.93 (s, 1H), 8.64 (ddd, $J = 4.7$, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 7.8$ y 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.8$ y 1.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6$, 4.7 y 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 3.7$ y 0.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 3.7$ y 1.7 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 159.2, 155.8, 150.5, 150.4, 149.1, 138.2, 127.3, 126.2, 123.4, 114.1.

(E)-(2-Tiofenil)-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (69)



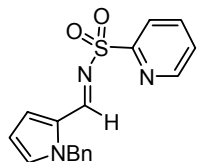
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **69** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 71%.

Pf = 133-135 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.72 (ddd, *J* = 4.7, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 8.22 (dt, *J* = 7.9 y 1.0 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 7.7, 4.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 4.9 y 3.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 166.2, 155.9, 150.4, 140.1, 138.2, 138.0, 137.7, 129.2, 127.2, 123.3.

(*E*)-(2-*N*-Bencilpirrolil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (70)



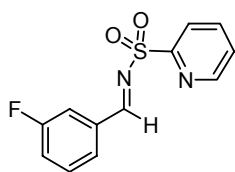
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **70** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 79%.

Pf : 95-96 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.91 (s, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.4 y 0.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7 y 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.6, 4.6 y 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 7.57 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 160.5, 157.0, 150.1, 137.8, 136.8, 135.3, 128.5, 127.6, 127.1, 127.0, 126.6, 122.5, 112.0, 52.8.

(*E*)-(3-Fluorofenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (102)



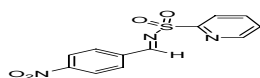
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **102** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 80%.

Pf = 109-110 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.21 (s, 1H), 8.70 (ddd, *J* = 4.6, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dt, *J* = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (ddt, *J* = 8.2, 2.7 y 0.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.0, 172.9, 164.4, 161.1, 155.4, 150.5, 149.8, 138.3, 134.4, 134.3, 131.0, 130.9, 128.3, 128.2, 127.5, 123.5, 122.5, 122.3, 116.6.

(*E*)-(4-Nitrofenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (103)



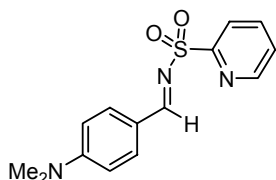
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **103** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 82%.

Pf = 169-170 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 9.22 (s, 1H), 8.67 (ddd, J = 4.7, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.22 (dt, J = 7.8 y 1.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.7, 4.7 y 1.1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 171.7, 155.2, 150.6, 138.3, 137.2, 132.2, 127.7, 124.3, 124.2, 123.7.

(E)-(4-*N,N*-Dimetilaminofenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (104)



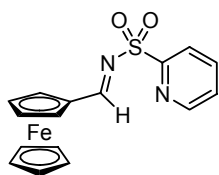
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldmina **104** como un sólido amarillo tras trituración del crudo en *n*-hexano- Et_2O 1:1. Rendimiento 73%.

Pf = 170-171 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.99 (s, 1H), 8.69 (ddd, J = 4.6, 1.7 y 0.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.8 y 0.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7 y 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 4.6 y 1.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 172.5, 157.2, 155.3, 150.2, 137.9, 126.6, 122.8, 119.8, 111.4, 40.1.

(E)-(Ferrocenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)metanimina (105)

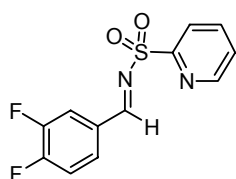


Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldmina **105** como un sólido rojo tras trituración del crudo en *n*-hexano- Et_2O 1:1. Rendimiento 75%.

Pf = 188-190 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (ddd, J = 4.6, 1.7 y 0.8 Hz, 1H), 8.24 (dt, J = 7.8 y 1.1 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8 y 1.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.6, 4.6 y 1.0 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 177.3, 156.6, 150.2, 138.1, 126.8, 123.1, 75.2, 75.0, 71.7, 70.6.

(E)-(3,4-Difluorofenil)-N-(2-piridilsulfonil)metanimina (106)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la aldimina **106** como un sólido blanco tras trituración del crudo en *n*-hexano-Et₂O 1:1. Rendimiento 78%.

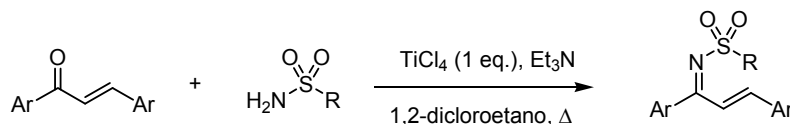
Pf = 104-106 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (ddd, *J* = 4.7, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 9.9, 7.6 y 2.1 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 7.7, 4.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H).

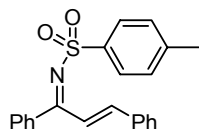
¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 171.9, 155.5, 150.5, 138.2, 129.8, 129.7, 129.5, 127.5, 123.5, 119.3, 119.1, 118.5, 118.2.

5.1.3 Síntesis de *N*-sulfonil cetiminas α,β-insaturadas

Procedimiento general para la síntesis de las *N*-sulfonil cetiminas α,β-insaturadas.



Sobre una disolución enfriada de la sulfonamida (5 mmol) y la cetona α,β-insaturada en dicloroetano (15 mL) a 0 °C se adicionan sucesivamente Et₃N (10 mmol) y TiCl₄ (5 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche. Una vez enfriada y tras *el proceso estándar de aislamiento* el crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica.

(E)-N-(*p*-Tolilsulfonil)-1,3-difenilprop-2-en-1-imina (17)³⁰⁵

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **17** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1). Rendimiento del 86%.

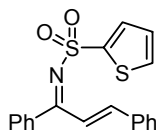
Pf = 151-152 °C Bibl. **Pf** = 152-153 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66-7.29 (m, 11H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

305. Boger, D. L.; Corbett, W. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4777.

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 177.5, 148.8, 143.4, 138.7, 134.5, 131.8, 131.0, 130.1, 129.4, 129.1, 128.7, 128.3, 127.1, 21.5.

(E)-1,3-Difenil-N-[(2-tiofenil)sulfonyl]prop-2-en-1-imina (18)



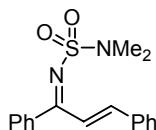
Seguendo el procedimiento general se obtiene la imina **18** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1). Rendimiento del 68%.

Pf = 119-120 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7.75-7.42 (m, 13H), 7.29-7.66 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 177.8, 149.4, 142.4, 134.4, 132.3, 132.1, 131.2, 130.1, 129.0, 128.7, 128.3, 127.1.

(E)-1,3-Difenil-N-[(N,N-dimetilamino)sulfonyl]prop-2-en-1-imina (19)



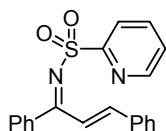
Seguendo el procedimiento general se obtiene la imina **19** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1). Rendimiento del 73%.

Pf = 58-60 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7.91 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 6H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 178.1, 147.8, 137.4, 134.4, 131.7, 130.8, 129.9, 128.8, 128.5, 128.3, 122.3, 38.7.

(E)-1,3-Difenil-N-[(2-piridil)sulfonyl]prop-2-en-1-imina (20)



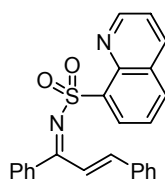
Seguendo el procedimiento general se obtiene la imina **20** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 80%.

Pf = 118-119 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 7.8, 7.5 y 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.40 (m, 12H), 7.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 179.5, 157.9, 149.9, 149.6, 138.3, 137.8, 134.3, 133.4, 131.9, 131.2, 130.0, 129.0, 128.7, 128.3, 126.7, 122.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 349 (*M*⁺, 100), 206 (22).

(E)-1,3-Difenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (21)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **21** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 76%.

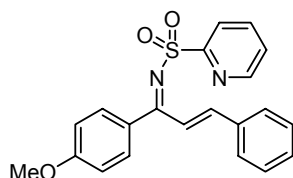
Pf = 150-151 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.09 (dd, *J* = 4.0 y 1.4 Hz, 1H), 8.59 (sa, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2 y 1.3 Hz 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75-7.20 (m, 13H), 7.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 177.3, 151.2, 148.4, 143.9, 137.8, 136.2, 134.5, 133.6, 130.8, 130.5, 128.8, 128.5, 128.1, 125.1, 121.8.

EM (FAB+) *m/z* 399.1 (M⁺, 100).

EMAR FAB+ para C₂₄H₁₈N₂O₂S (M⁺): Calculado: 399.11672. Encontrado: 399,11659.

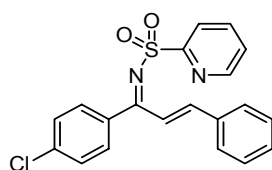
(E)-1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (30)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **30** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 66%.

Pf = 90-91 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 7.6 y 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 178.6, 163.4, 158.3, 149.9, 148.0, 137.7, 134.5, 132.6, 130.8, 129.3, 128.6, 126.5, 123.6, 122.0, 113.8, 55.5.

(E)-1-(4-Clorofenil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (31)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **31** como un sólido naranja tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 75%.

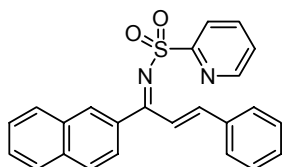
Pf = 103-104 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.10

(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 7.8$, 7.6 y 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.36 (m, 11H), 7.06 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 178.0, 157.6, 149.9, 149.4, 138.3, 137.8, 134.9, 134.0, 131.2, 128.9, 128.6, 128.5, 126.7, 122.0.

(E)-1-(2-Naftil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (32)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **32** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 73%.

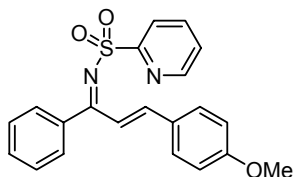
Pf = 78-79 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.20-8.08 (m, 2H), 7.94-7.73 (m, 5H), 7.62-7.40 (m, 9H), 7.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 179.5, 158.1, 150.0, 149.5, 137.8, 134.9, 134.5, 132.3, 131.5, 131.2, 129.0, 128.8, 128.2, 127.7, 126.8, 126.7, 126.2, 122.2.

EM EI^+ m/z : 398 (M^+ , 7), 256 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2(2\text{-py})$, 100).

(E)-3-(4-Metoxifenil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (33)



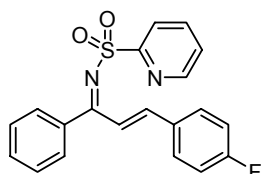
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **33** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 63%.

Pf = 85-86 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 7.9$, 7.7 y 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.55-7.38 (m, 7H), 7.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 179.7, 162.3, 158.2, 150.0, 149.9, 137.7, 136.9, 131.6, 130.8, 129.9, 128.2, 127.1, 126.5, 122.0, 114.4, 55.4.

EM FAB^+ m/z : 379 (M^+ , 100), 236 (44).

(E)-3-(4-Fluorophenyl)-1-phenyl-N-[(2-pyridyl)sulfonyl]prop-2-en-1-imine (34)

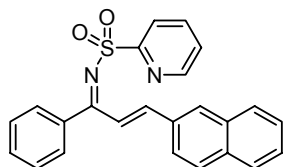
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **34** como un sólido naranja tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 70%.

Pf = 95-96 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 7.8, 7.6 y 1.9 Hz, 1H), 7.71-7.39 (m, 9H), 7.10-7.06 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 179.2, 165.9, 162.5, 157.8, 149.8, 147.9, 137.8, 131.9, 130.7, 130.6, 129.8, 128.2, 126.6, 121.9, 116.2, 115.9.

EM EI⁺ *m/z*: 366 (M⁺, 2), 224 (M⁺ - SO₂(2-Py), 100).

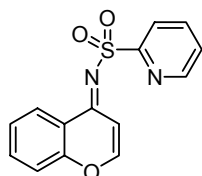
(E)-3-(2-Naftil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (35)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **35** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 68%.

Pf = 96-97 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92-7.78 (m, 6H), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 7H), 7.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C RMN: δ 179.6, 158.1, 150.0, 149.9, 137.8, 134.9, 134.5, 132.3, 131.5, 131.2, 130.0, 128.7, 128.3, 127.8, 126.8, 126.7, 123.2, 122.1.

N-[(2-Piridil)sulfonil]-4H-cromen-4-imina (42)

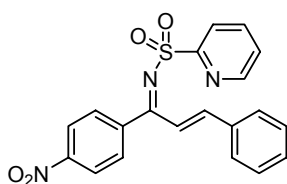
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **42** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 56%.

Pf = 208-210 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.3 y 1.3 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.6, 7.0 y 1.4, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 179.6, 154.4, 150.0, 149.7, 138.0, 137.8, 134.6, 126.7, 126.5, 126.4, 126.1, 122.5, 122.0, 118.0, 107.5.

(E)-1-(4-Nitrofenil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (151)



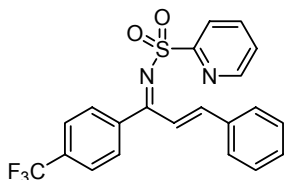
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **151** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 70%.

Pf = 101-102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.71 (ddd, *J* = 4.7, 1.6 y 0.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8 y 1.7 Hz, 1H), 7.92-7.78 (m, 6H), 7.70 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.6, 150.7, 150.3, 138.1, 134.0, 131.9, 129.2, 129.1, 127.1, 123.5, 122.3.

(E)-3-(2-Naftil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (152)



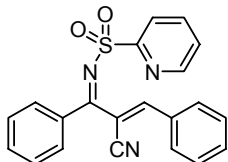
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **152** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 78%.

Pf = 92-93 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.42 (m, 7H), 7.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 178.1, 157.8, 150.4, 150.2, 137.9, 134.2, 131.7, 130.2, 129.2, 129.0, 126.9, 125.4, 125.3, 122.2.

(Z)-2-ciano-1,3-difenil-N-[(2-piridil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (155)

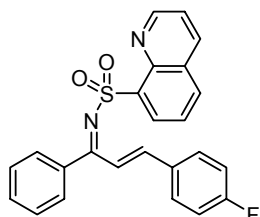


Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **155** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 75%.

Pf = 103-104 °C.

¹H RMN: δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.79-7.16 (m, 12H).

¹³C RMN: δ 176.2, 157.2, 150.3, 138.0, 134.7, 133.7, 130.7, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.3, 127.2, 124.3, 122.4.

(E)-3-(4-Fluorofenil)-1-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (165)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **165** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 71%.

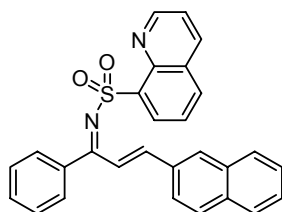
Pf = 164-165 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.01 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.51 (sa, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.4 y 1.7 Hz 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3 y 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 7H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 176.1, 151.3, 148.4, 144.1, 137.8, 136.3, 134.5, 133.8, 131.1, 130.7, 129.0, 128.7, 128.6, 125.3, 122.0.

EM (FAB+) *m/z* 417.0 (*M*⁺ +H, 100).

EMAR FAB+ para C₂₄H₁₈FN₂O₂S (*M*⁺): Calculado 417.1073. Encontrado: 417.1082.

(E)-3-(2-Naftil)-1-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (166)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **166** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 71%.

Pf = 168-170 °C.

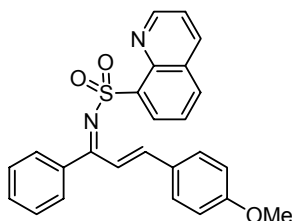
¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.99 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.50 (sa, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.0 y 1.0 Hz, 1H), 7.84-7.20 (m, 15H), 7.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 177.4, 151.3, 148.7, 144.1, 138.0, 136.3, 134.5, 133.7, 133.2, 132.3, 130.8, 130.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.6, 126.8, 125.3, 123.9, 122.0.

EM (FAB+) *m/z* 449.0 (*M*⁺ +H, 42).

EMAR FAB+ para C₂₈H₂₁N₂O₂S (*M*⁺+1): Calculado: 449.1323. Encontrado: 449.1309.

(E)-3-(4-Metoxifenil)-1-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (167)



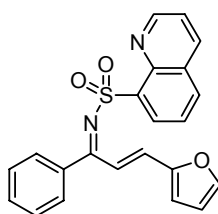
Seguindo el procedimiento general se obtiene la imina **167** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 68%.

Pf = 78-80 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.00 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.48 (sa, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz 1H), 7.88 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.54-7.20 (m, 10H), 6.92 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) 3.71 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 177.7, 162.1, 151.3, 148.9, 144.1, 138.2, 136.3, 133.6, 130.8, 130.6, 130.0, 129.0, 128.2, 128.1, 125.2, 121.9, 114.5, 55.5.

(E)-3-(2-Furil)-1-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (168)



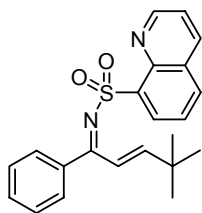
Seguindo el procedimiento general se obtiene la imina **168** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 71%.

Pf = 168-170 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.03 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.50 (sa, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.20 (m, 9H), 6.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 3.4 y 1.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 176.9, 151.3, 151.2, 146.0, 144.1, 138.3, 136.2, 134.5, 133.6, 131.2, 130.7, 129.8, 128.9, 128.1, 125.2, 121.9, 116.6, 112.8.

(E)-4,4-Dimetil-1-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]pent-2-en-1-imina (169)



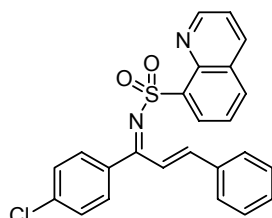
Seguindo el procedimiento general se obtiene la imina **169** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 76%.

Pf = 148-150 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.09 (dd, *J* = 4.0 y 1.6 Hz, 1H), 8.59 (sa, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4 y 1.3 Hz 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.30 (m, 8H), 6.03 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 178.2, 163.6, 151.4, 144.1, 138.3, 136.2, 133.6, 130.7, 128.9, 128.0, 125.3, 121.9, 34.9, 28.6.

(E)-1-(4-Clorofenil)-3-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (170)



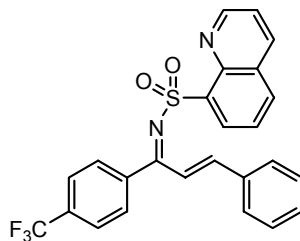
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **170** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 78%.

Pf = 130-132 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.01 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.51 (sa, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.4 y 1.7 Hz 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3 y 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 6H), 7.35-7.23 (m, 7H), 6.95 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 176.1, 151.3, 148.4, 144.1, 137.8, 136.3, 134.5, 133.8, 131.1, 130.7, 129.0, 128.7, 128.5, 125.3, 122.0.

(E)-3-Fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-imina (171)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **171** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 71%.

Pf = 78-80 °C.

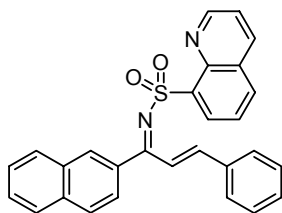
¹H RMN: δ 9.02 (dd, *J* = 4.3 y 1.9 Hz, 1H), 8.54 (sa, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3 y 1.1 Hz 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.28 (m, 12H), 6.95 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN: δ 175.9, 151.4, 149.3, 144.1, 137.8, 136.4, 134.4, 134.0, 131.4, 130.8, 129.1, 128.9, 128.6, 125.4, 122.1.

EM (FAB+) *m/z* 467.0 (*M*⁺ +H, 100).

EMAR FAB+ para C₂₅H₁₈F₃N₂O₂S (*M*⁺): Calculado: 467.1041. Encontrado: 467.1062.

(E)-1-(2-Naftil)-3-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]prop-2-en-1-imina (172)



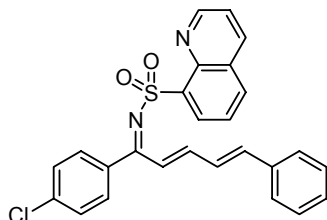
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **172** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 73%.

Pf = 83-85 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.06 (dd, *J* = 4.3 y 1.8 Hz, 1H), 8.54 (sa, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz 1H), 7.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.54-7.20 (m, 15H), 7.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 177.4, 151.3, 148.4, 144.2, 136.3, 134.8, 133.6, 132.3, 130.9, 130.8, 129.1, 129.0, 128.7, 128.0, 127.7, 126.7, 125.3, 122.0.

(2E,4E)-1-(p-Clorofenil)-5-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]penta-2,4-dien-1-imina (173)



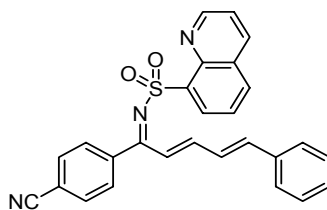
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **173** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 69%.

Pf = 118-120 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.15 (dd, *J* = 4.3 y 1.8 Hz, 1H), 8.62 (sa, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.3 y 1.6 Hz 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.7-7.31 (m, 12H), 7.15 (m, 1H), 6.92 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 175.9, 151.4, 149.2, 144.1, 142.8, 137.9, 136.4, 135.7, 133.9, 131.3, 130.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.5, 127.6, 127.4, 125.3, 122.0.

(2E,4E)-1-(p-cianofenil)-5-fenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]penta-2,4-dien-1-imina (174)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la imina **174** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 72%.

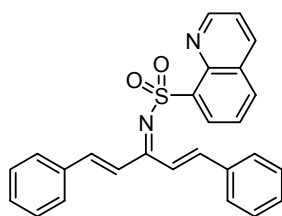
Pf = 158-160 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 9.13 (dd, *J* = 4.3 y 1.8

Hz, 1H), 8.60 (sa, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.3$ y 1.6 Hz 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65-7.30 (m, 12H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 175.9, 151.4, 149.2, 144.1, 142.8, 137.9, 136.4, 135.7, 133.9, 131.3, 130.7, 129.7, 129.0, 128.9, 128.5, 127.6, 127.4, 125.3, 122.0.

(1E,4E)-1,5-difenil-N-[(8-quinolil)sulfonil]penta-1,4-dien-3-imina (175)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la imina **175** como un sólido amarillo tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 62%.

Pf = 150-152 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 9.10 (dd, $J = 4.3$ y 1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.3$ y 1.6 Hz 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70-7.28 (m, 16H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 172.8, 151.4, 144.2, 144.0, 138.2, 136.4, 134.9, 133.8, 130.8, 130.6, 129.0, 128.9, 128.5, 125.4, 128.5, 123.9, 122.0.

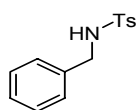
5.2.- ADICIÓN DE ESPECIES DE DIALQUILZINC A *N*-SULFONIL ALDIMINAS

5.2.1 Procedimiento general para la adición de R_2Zn a *N*-sulfonil aldiminas

Una solución de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (7.2 mg 0.02 mmoles) y la *N*-sulfonil aldimina (0.2 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 5 minutos. Seguidamente se adiciona lentamente el correspondiente dialquilzinc (0.4 mmoles). Una vez completada la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NH_4Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

1-Fenil-*N*-tosiletanamina (**22**)³⁰⁶ y 1-Fenil-*N*-tosilpropan-1-amina (**23**)

Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **22** seguido de la amina **23** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1).



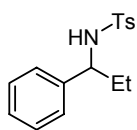
1-Fenil-*N*-tosiletanamina (**22**) sólido blanco, rendimiento del 40%.

Pf = 111-112 °C.

^1H RMN: δ 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.19 (m, 7H), 4.69 (sa, 1H),

306. A. J. Birch, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 2185.

4.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).



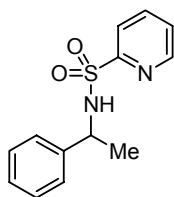
1-Fenil-*N*-tosilpropan-1-amina (**23**) sólido blanco, rendimiento del 8%.

Pf = 108-110 °C.

¹H RMN: δ 7.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.18-7.10 (m, 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.73 (sa, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 142.8, 140.7, 137.6, 129.1, 128.2, 127.1, 126.9, 126.5, 59.8, 30.5, 21.4, 10.4.

1-Fenil-*N*-[(2-piridil)sulfonil]etanamina (**24**)



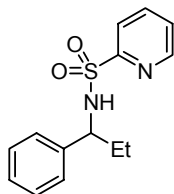
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **24** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 71%.

Pf = 45-47 °C.

¹H RMN: δ 8.49 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.28 (ddd, $J = 1.4, 4.7$ y 6.7 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 5H), 5.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 157.8, 149.8, 141.7, 137.6, 128.4, 127.4, 126.3, 126.2, 122.1, 54.2, 23.3.

1-Fenil-*N*-[(2-piridil)sulfonil]propan-1-amina (**25**)

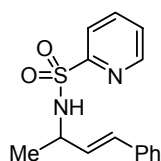


Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **25** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 69%.

Pf = 87-88 °C.

¹H RMN: δ 8.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.21 (ddd, $J = 1.2, 4.4$ y 6.9 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 5H), 5.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 157.8, 149.6, 140.3, 137.4, 128.2, 127.2, 126.8, 126.0, 122.0, 60.4, 30.3, 10.6.

4-Fenil-*N*-[(2-piridil)sulfonyl]but-3-en-2-amina (28)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **28** como un sólido blanco tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1). Rendimiento del 73%.

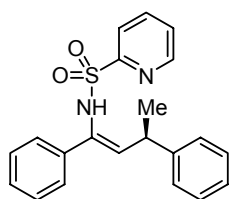
Pf = 96-97 °C.

¹H RMN: δ 8.58 (ddd, *J* = 0.7, 1.7 y 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 0.9 y 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 1.1, 4.7 y 7.7 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 7.1 y 16.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 158.2, 149.9, 137.8, 136.1, 130.7, 129.8, 128.4, 127.8, 126.4, 126.4, 122.3, 52.4, 21.9.

5.3.- ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DE DIALQUILZINC A *N*-SULFONIL IMINAS α,β-INSATURADAS**5.3.1 Procedimiento general para la adición catalítica asimétrica de dialquilzinc a *N*-sulfonil cetiminas α,β-insaturadas**

Una disolución de CuTC (3.8 mg, 0.02 mmol) y el fosforamidito **XXVIII** (10.6 mg, 0.022 mmol) en tolueno (1.0 mL) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 40 min. A continuación se añade el correspondiente dialquilzinc (0.4 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a -20 °C durante 5 min antes de adicionar la cetimina α,β-insaturada (0.20 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(1*Z*,3*R*)-1,3-Difenil-*N*-[(2-piridil)sulfonyl]but-1-en-1-amina (29)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **29** como una mezcla *Z/E* (98/2) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (65.5 mg, 90%).

Pf = 45-47 °C.

[α]_D²⁰ = -21 (*c* = 0.57, CHCl₃) 80% ee

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 12H), 5.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.93 (dq, J = 9.7 y 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

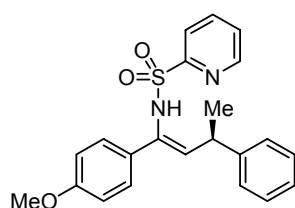
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.2, 149.8, 144.7, 137.5, 132.7, 132.0, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.0, 126.9, 126.6, 126.4, 122.7, 37.3, 22.2.

IR (NaCl) ν (cm^{-1}) 3351 (NH), 1580 (C=C), 1256 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 91/9): t_R 20.5 min (S), t_R 24.1 min (R).

EM EI^+ m/z : 349 (M^+ -Me, 3), 222 (M^+ -SO₂-Py, 100).

(1Z,3R)-1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-*N*-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (36)



Seguindo el procedimiento general se obtiene la enamina **36** como una mezcla *Z/E* (96/4) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (69.3 mg, 88%).

Pf = 52-54 °C.

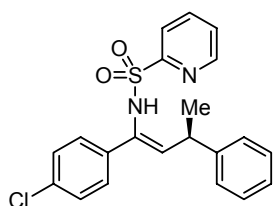
$[\alpha]_D^{20}$ = -18 ($c=0.5$, CHCl_3) 77% ee

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.37-7.15 (m, 7H), 7.08 (sa, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.85 (dq, J = 9.7 y 7.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 159.5, 157.2, 149.9, 144.8, 137.5, 132.4, 131.2, 130.0, 129.9, 128.6, 128.3, 126.8, 126.6, 126.3, 122.7, 113.3, 55.2, 37.3, 22.3.

IR (NaCl) ν (cm^{-1}) 3420 (NH), 1607 y 1580 (C=C), 1292 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 91/9): t_R 28.6 (S), t_R 35.0 (R).

(1Z,3R)-1-(4-Clorofenil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (37)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **37** como una mezcla *Z/E* (95/5) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (72.4 mg, 91%).

Pf = 50-52 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +11$ (c 0.34, CHCl₃) 70% ee

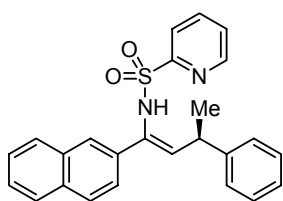
¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 9H), 6.90 (sa, 1H), 5.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.81 (dq, *J* = 9.7 y 7.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.0, 150.0, 144.4, 137.7, 136.0, 134.0, 131.9, 131.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 126.8, 126.5, 122.7, 37.3, 22.2.

IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3353 (NH), 1681 (C=C), 1220 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 91/9): *t_R* 21.0 (S), *t_R* 24.4 (R).

EM EI⁺ *m/z*: 383 (M⁺ -Me, 3), 256 (M⁺ -SO₂-Py, 100).

(1Z,3R)-1-(2-Naftil)-3-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (38)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **38** como una mezcla *Z/E* (98/2) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (74.5 mg, 90%).

Pf = 68-70 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +17$ (c=0.43, CHCl₃) 71% ee

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.75-7.56 (m, 6H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.33-7.20 (m, 6H), 6.87 (sa, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (dq, *J* = 9.5 y 6.9 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.3, 154.3, 149.9, 137.5, 134.7, 133.0, 132.8, 132.7, 132.5, 128.7, 127.5, 126.9, 126.6, 126.5, 126.1, 124.8, 122.7, 37.6, 22.3.

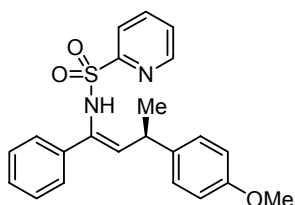
IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3358 (NH), 1601 y 1549 (C=C), 1265 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 0.7 μ l/min (*n*-hexano-isopropanol, 91/9): t_R 28.9 (S), t_R 33.1 (R).

EM $El^+ m/z$: 414 ($M^+ 1$), 272 ($M^+ -SO_2$ -py, 100).

EMAR para $C_{25}H_{22}O_2N_2S$ (M^+): Calculado: 414.1402. Encontrado: 414.1411.

(1Z,3R)-3-(4-Metoxifenil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (39)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **39** como una mezcla *Z/E* (98/2) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (56.7 mg, 72%).

Pf = 40-42 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -25 ($c=0.47$, $CHCl_3$) 76% ee

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (sa, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.80 (dq, J = 9.7 y 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

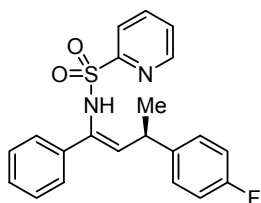
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 158.1, 157.2, 149.9, 137.5, 136.7, 132.6, 132.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.0, 126.6, 122.7, 114.0, 55.2, 36.5, 22.3.

IR (NaCl) ν (cm^{-1}) 3320 (NH), 1598 (C=C), 1270 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 μ l/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 30.6 (S), t_R 34.9 (R).

EM $El^+ m/z$: 379 ($M^+ -Me$, 3), 252 ($M^+ - SO_2(2-py)$, 100).

(1Z,3R)-3-(4-Fluorofenil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (40)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **40** como una mezcla *Z/E* (97/3) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (67.9 mg, 89%).

Pf = 54-55 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20 ($c=0.25$, $CHCl_3$) 77% ee

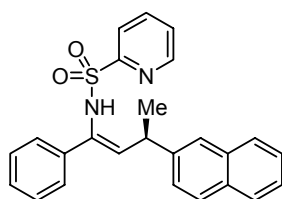
¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29-7.11 (m, 7H), 6.98-6.86 (m, 3H), 5.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.90 (dq, *J* = 9.7 y 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 163.1, 157.2, 149.9, 140.3, 137.6, 137.2, 132.8, 131.7, 128.2, 128.1, 127.9, 127.0, 126.6, 122.7, 115.5, 115.2, 36.4, 22.3.

IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3425 (NH), 1641 (C=C), 1265 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 μl/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 24.3 (S), t_R 29.8 (R).

(1Z,3R)-3-(2-Naftil)-1-fenil-N-[(2-piridil)sulfonil]but-1-en-1-amina (41)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **41** como una mezcla *Z/E* (87/13) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (71.2 mg, 86%).

Pf = 65-67 °C.

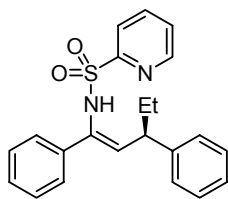
[α]_D²⁰ = -17 (c=0.34, CHCl₃) 74% ee

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.17 (m, 9H), 6.70 (sa, 1H), 5.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.01 (dq, *J* = 9.7 y 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.3, 149.9, 137.5, 137.4, 133.1, 131.2, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.6, 126.5, 126.1, 125.6, 124.8, 122.8, 37.5, 22.3.

IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3320 (NH), 1600 y 1549 (C=C), 1265 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 0.7 μl/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 24.3 (S), t_R 29.8 (R).

(1Z, 3R)-1,3-Difenil-N-[(2-piridil)sulfonil]pent-1-en-1-amina (43)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **43** como una mezcla *Z/E* (98/2) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (45.3 mg, 86%).

Pf = 132-135 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16 (*c* 0.37, CHCl₃) 60% ee

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.39-7.14 (m, 11H), 6.80 (sa, 1H), 5.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

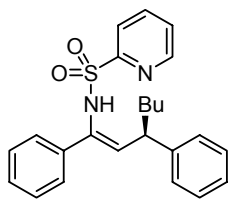
¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.2, 149.9, 143.4, 137.5, 133.8, 130.4, 128.6, 128.0, 127.8, 127.4, 127.0, 126.6, 126.4, 122.7, 44.8, 30.1, 11.8.

IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3363 (NH), 1642 y 1580 (C=C), 1332 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 μ l/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 25.5 (S), *t_R* 29.6 (R).

EM EI⁺ *m/z*: 378 (M⁺ 1), 349 (-Et, 74), 236 (M⁺ - SO₂(2-py), 100).

EMAR para C₂₂H₂₂O₂N₂S (M⁺): Calculado: 378.1402. Encontrado: 378.1400.

(1Z, 3R)-1,3-Difenil-N-[(2-piridil)sulfonil]hept-1-en-1-amina (44)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **44** como una mezcla *Z/E* (98/2) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (70.6 mg, 87%).

Pf = 94-95 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9 (*c* 0.35, CHCl₃) 40% ee

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.55 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.30-7.00 (m, 11H), 6.88 (sa, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.66-1.40 (m, 2H), 1.25-0.90 (m, 4H), 0.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

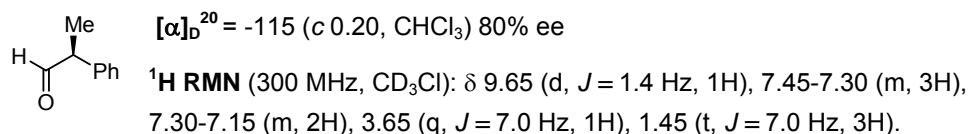
¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.3, 150.0, 143.7, 137.7, 137.6, 133.6, 130.8, 128.7, 128.1, 127.9, 127.4, 127.2, 126.7, 126.5, 122.7, 43.5, 37.1, 29.6, 22.6, 14.0.

IR (NaCl) ν (cm⁻¹) 3363 (NH), 1642 y 1580 (C=C), 1332 (S=O).

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 $\mu\text{L}/\text{min}$ (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 20.5 (S), t_R 25.3 (R).

(S)-2-Fenilpropanal (45)³⁰⁷

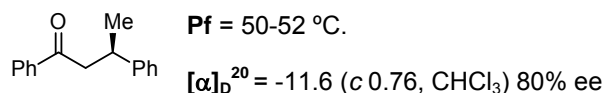
Sobre una disolución de la enamina **20** (72.8 mg, 0.2 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) enfriada a -78°C , se burubujea ozono durante 20 minutos bajo constante agitación. Una vez finalizada la reacción la mezcla se purga con nitrógeno y se trata con SMe_2 (2 equiv.). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **45** como un aceite incoloro (19.5 mg, 73%).



$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3Cl): δ 201.1, 137.8, 129.1, 128.3, 127.5, 53.1, 14.6.

(R)-1,3-Difenilbutan-1-ona (46)³⁰⁸

Sobre disolución de la enamina **20** (72.8 mg, 0.2 mmoles) en una mezcla 10:1 THF- H_2O (5 mL) se adicionan 2 mL de una disolución 1 M de H_2SO_4 . La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **46** como un sólido blanco (40.3 mg, 90%).



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3Cl): δ 7.95 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-730 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 16.5$ y 5.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 16.5$ y 8.2 Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3Cl): δ 199.0, 146.5, 132.9, 128.5, 128.4, 128.0, 126.8, 126.2, 47.0, 35.5, 21.8.

307. S. L. Abidi, J. L. Wolfhagen, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 433.

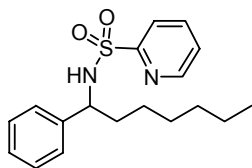
308. T. J. Leitereg, D. J. Cramb, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *15*, 4011.

5.4.- ALQUILACIÓN DE *N*-SULFONIL IMINAS CON BROMUROS DE ALQUILZINC

5.4.1 Procedimiento general para la adición de bromuros de alquilzinc a *N*-sulfonil aldiminas

Sobre una mezcla de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.6 mg, 5.0 mol%) y la *N*-sulfonil aldimina (0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL, 0.1 M), preparada en un Schlenk bajo atmósfera inerte, se adicionan a temperatura ambiente una disolución 0.5 M del bromuro de alquilzinc (800 μL , 0.4 mmol). La mezcla se agita durante 10 min a temperatura ambiente y se neutraliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

1-Fenil-*N*-(2-piridilsulfonil)heptan-1-amina (47)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **47** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (61.9 mg, 93%).

Pf = 58-60 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 5H), 5.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.30-0.98 (m, 8H), 0.75 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

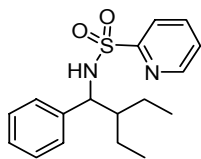
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.8, 149.7, 140.6, 137.4, 128.2, 127.2, 126.7, 126.0, 122.0, 58.9, 37.3, 31.6, 28.8, 25.9, 22.5, 14.0.

EM FAB⁺ m/z : 333.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)

EMAR para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): Calculado: 333.1636. Encontrado: 333.1650

Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C 65.03, H 7.28, N 8.43, S 9.65; Encontrado: C 64.67, H 7.13, N 8.31, S 9.55.

2-Etil-1-fenil-*N*-(2-piridilsulfonil)butan-1-amina (51)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **51** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (58.5 mg, 92%).

Pf = 70-71 °C.

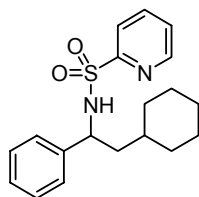
^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 5H), 5.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 7.6 y

9.0 Hz, 1H), 1.62-1.30 (m, 3H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.6, 149.6, 139.8, 137.3, 128.0, 127.1, 126.8, 125.9, 122.0, 60.5, 46.6, 21.5, 20.8, 10.7, 10.5.

Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C 65.03, H 7.28, N 8.43, S 9.64; Encontrado: C 64.51, H 7.03, N 8.88, S 9.93.

2-Ciclohexil-1-fenil-*N*-(2-piridilsulfonil)etanamina (52)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **52** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (60.5 mg, 88%).

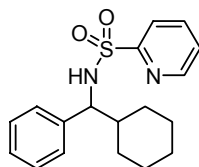
Pf = 122-124 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.10-6.90 (m, 5H), 5.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.70-1.41 (m, 7H), 1.22-1.01 (m, 4H) 0.91-0.72 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.8, 149.7, 141.0, 137.4, 128.2, 127.2, 126.6, 126.0, 122.0, 56.3, 45.3, 33.8, 33.2, 32.8, 26.4, 26.0, 25.9.

Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C 66.25, H 7.02, N 8.13, S 9.29; Encontrado: C 65.91, H 7.07, N 8.10, S 9.00.

1-Ciclohexyl-1-phenyl-*N*-(2-pyridylsulfonyl)methanamine (53)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **53** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (53.5 mg, 81%).

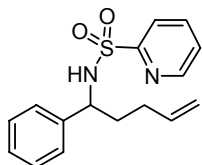
Pf = 150-151 °C.

^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 3H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 3H) 1.24-0.72 (m, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.7, 149.6, 139.5, 137.3, 128.0, 127.1, 127.0, 125.9, 122.0, 63.9, 43.5, 29.8, 29.6, 26.2, 25.9.

Análisis Elemental Calculado para $C_{18}H_{22}O_2N_2S$: C 65.42, H 6.71, N 8.48, S 9.70; Encontrado: C 64.97, H 6.76, N 8.38, S 9.32.

1-Fenil-N-(2-piridilsulfonil)heptan-1-amina (54)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **54** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (54.4 mg, 90%).

Pf = 75-76 °C.

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.72-5.58 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.00-1.60 (m, 4H).

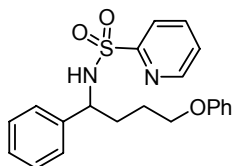
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.7, 149.7, 140.2, 137.5, 137.1, 128.3, 127.3, 126.7, 126.1, 122.0, 115.6, 58.3, 41.2, 48.6.

EM FAB⁺ m/z : 303.1 ($M+H^+$, 100).

EMAR para $C_{16}H_{19}O_2N_2S$ ($M+H^+$): Calculado: 303.1167. Encontrado: 303.1178.

Análisis Elemental Calculado para $C_{16}H_{18}O_2N_2S$: C 63.55, H 6.00, N 9.26, S 10.60; Encontrado: C 63.07, H 6.02, N 9.17, S 10.36.

4-Fenoxi-1-fenil-N-(2-piridilsulfonil)butan-1-amina (55)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **55** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (64.2 mg, 84%).

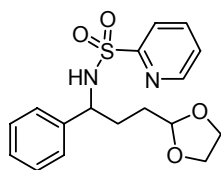
Pf = 58-60 °C.

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 4H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.02-1.50 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 158.8, 157.7, 149.7, 140.3, 137.5, 129.5, 129.4, 128.3, 127.4, 126.7, 126.1, 122.0, 120.8, 120.7, 114.5, 114.4, 67.0, 65.6, 60.4, 58.6.

EM FAB⁺ m/z : 383.1 ($M+H^+$, 100).

EMAR para $C_{21}H_{22}O_3N_2S$ ($M+H^+$): Calculado: 383.1429. Encontrado: 383.1432.

3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-fenil-N-(2-piridilsulfonil)propan-1-amina (56)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **56** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (64.0 mg, 92%).

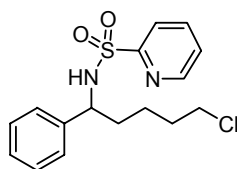
Pf = 112-113 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.04 (s, 5H), 6.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.00-3.61 (m, 4H), 2.00-1.55 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 149.9, 140.2, 138.4, 128.3, 127.3, 126.7, 126.5, 122.6, 103.6, 64.9, 58.8, 31.4, 30.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 349.1 (M+H⁺, 20).

EMAR para C₁₇H₂₁O₄N₂S (M+H⁺): Calculado: 349.1222. Encontrado: 349.1237.

5-Cloro-1-fenil-N-(2-piridilsulfonil)pentan-1-amina (57)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **57** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (64.2 mg, 95%).

Pf = 79-80 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 5H), 5.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.23 (m 1H).

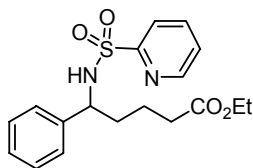
¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.7, 149.7, 140.2, 137.5, 128.4, 127.4, 126.7, 126.1, 122.0, 58.7, 44.6, 36.5, 32.0, 23.4.

EM FAB⁺ *m/z*: 339.1 (M+H⁺, 100).

EMAR para C₁₆H₁₉O₂N₂SCl (M+H⁺): Calculado: 339.0934. Encontrado: 339.0942.

Análisis Elemental Calculado para C₁₆H₁₉O₂N₂SCl: C 56.71, H 5.65, N 8.27, S 9.46; Encontrado: C 56.37, H 5.64, N 8.19, S 9.30.

Etil 5-penil-5-*N*-(2-piridilsulfonilamino)pentanoato (58)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **58** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (63.7 mg, 88%).

Pf = 71-72 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 5H), 5.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

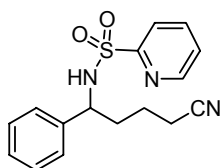
¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.1, 157.8, 149.7, 140.2, 137.5, 128.3, 127.4, 126.7, 126.1, 122.0, 60.3, 58.6, 36.5, 33.6, 21.4, 14.2.

EM FAB⁺ *m/z*: 363.1 (M+H⁺, 90).

EMAR para C₁₈H₂₃O₄N₂S (M+H⁺): Calculado: 363.1378. Encontrado: 363.1396.

Análisis Elemental Calculado para C₁₈H₂₂O₄N₂S: C 59.65, H 6.12, N 7.73, S 8.85; Encontrado: C 59.30, H 6.14, N 7.70, S 8.61.

5-Fenil-5-*N*-(2-piridilsulfonilamino)pentanonitrilo (59)



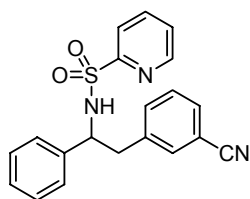
Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **59** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (56.7 mg, 90%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 1.4, 4.7 y 7.2 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.37-2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.45 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.5, 149.7, 139.6, 137.6, 128.5, 127.7, 126.5, 126.3, 122.0, 119.2, 58.1, 35.9, 22.1, 16.7.

EM FAB⁺ *m/z*: 316.1 (M+H⁺, 10).

EMAR para C₁₆H₁₈O₂N₃S (M+H⁺): Calculado: 316.1119. Encontrado: 316.1109.

3-[2-Fenil-N-(2-piridilsulfonilamino)etil]benzonitrilo (60)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **60** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (65.3 mg, 90%).

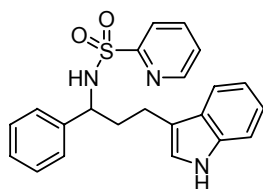
Pf = 85-86 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 7.1 y 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 7.6 y 13.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.5, 149.7, 139.2, 138.4, 137.7, 134.1, 132.9, 130.4, 129.1, 128.4, 127.8, 126.8, 126.3, 121.9, 118.7, 112.3, 59.8, 43.1.

EM FAB⁺ *m/z*: 364.1 (M+H⁺, 90).

EMAR para C₂₀H₁₈O₂N₃S (M+H⁺): Calculado: 364.1120. Encontrado: 364.1119.

3-(1H-Indol-3-il)-1-fenil-N-(2-piridilsulfonil)propan-1-amina (61)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **61** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (64.1 mg, 82%).

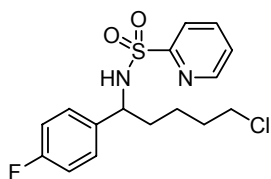
Pf = 107-109 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 7.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.30-6.90 (m, 12H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 156.1, 149.0, 136.7, 128.9, 128.8, 126.5, 125.8, 122.0, 121.1, 119.4, 118.7, 110.1, 67.2, 18.0, 13.9.

EM FAB⁺ *m/z*: 391.1 (M+H⁺, 20).

EMAR para C₂₂H₂₁O₂N₃S (M+H⁺): Calculado: 391.1354. Encontrado: 391.1433.

5-Cloro-1-(4-fluorofenil)-N-(2-piridilsulfonil)pentan-1-amina (71)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **71** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (62.6 mg, 88%).

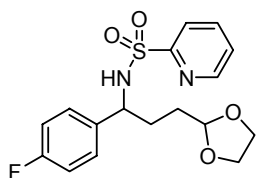
Pf = 87-89 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.21 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.8, 149.8, 137.6, 136.2, 128.4, 128.3, 126.2, 122.0, 115.3, 115.0, 58.0, 44.5, 36.4, 31.9, 23.4.

EM FAB⁺ *m/z*: 357.1 (M+H⁺, 70).

EMAR para C₁₆H₁₉O₂N₂SFCl (M+H⁺): Calculado: 357.0839. Encontrado: 357.0836.

3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-N-(2-piridilsulfonil)propan-1-amina (72)

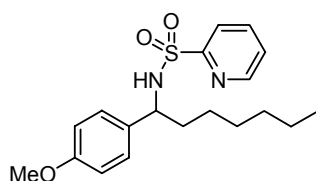
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **72** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (62.2 mg, 88%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 1.95-1.44 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.7, 149.8, 137.5, 136.3, 136.2, 128.4, 128.3, 126.2, 122.1, 115.2, 114.9, 103.5, 65.0, 64.9, 57.8, 31.0, 29.8.

EM FAB⁺ *m/z*: 367.1 (M+H⁺, 25).

EMAR para C₁₇H₂₀O₂N₂SF (M+H⁺): Calculado: 367.1127. Encontrado: 367.1132.

1-(4-Metoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)heptan-1-amina (73)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **73** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (57.9 mg, 88%).

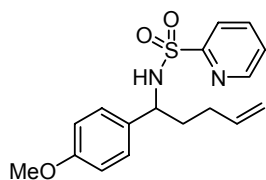
Pf = 58-60 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.24-1.02 (m, 8H), 0.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 158.6, 157.9, 149.7, 137.4, 132.7, 132.0, 127.9, 126.0, 122.6, 114.3, 113.6, 58.3, 55.4, 37.3, 31.6, 28.8, 25.9, 22.5, 14.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 363.2 (M+H⁺, 15).

EMAR para C₁₉H₂₇O₃N₂S (M+H⁺): Calculado: 363.1742. Encontrado: 363.1744.

1-(4-Metoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)pent-4-en-1-amina (74)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **74** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (55.1 mg, 83%).

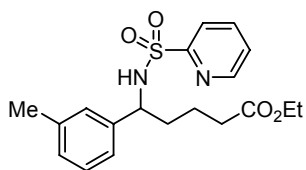
Pf = 73-75 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.71 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 158.7, 157.9, 149.7, 137.4, 137.2, 128.0, 126.0, 122.1, 115.6, 113.6, 57.8, 55.2, 36.2, 30.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 333.1 (M+H⁺, 20).

EMAR para C₁₇H₂₁O₃N₂S (M+H⁺): Calculado: 333.1272. Encontrado: 333.1276.

Etil *N*-(2-piridilsulfonilamino)-5-(3-tolil)pentanoato (75)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **75** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (63.1 mg, 84%).

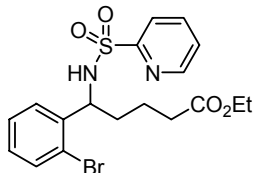
Pf = 70-71 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.85-1.55 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.1, 149.8, 140.0, 137.9, 137.3, 128.3, 128.2, 127.3, 126.0, 123.8, 122.0, 60.4, 56.4, 36.5, 33.6, 21.2, 14.2.

EM FAB⁺ *m/z*: 377.2 (M+H⁺, 65).

EMAR para C₁₉H₂₅O₄N₂S (M+H⁺): Calculado: 377.1535. Encontrado: 377.1553.

Etil 5-(2-bromofenil)-5-*N*-(2-piridilsulfonilamino)pentanoato (76)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **76** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (76.5 mg, 87%).

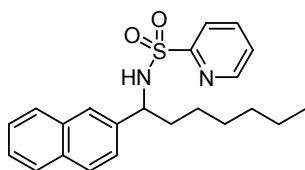
Pf = 100-102 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (dt, *J* = 1.7 y 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 1.7 y 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 1.1 y 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 1.7 y 7.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 173.1, 157.2, 149.8, 139.6, 137.5, 132.7, 128.7, 128.3, 127.6, 126.3, 122.5, 122.2, 60.4, 57.2, 36.5, 33.4, 21.1, 14.2.

EM FAB⁺ *m/z*: 443.1 (M+H⁺, 100).

EMAR para C₁₈H₂₂O₄N₂SBr (M+H⁺): Calculado: 441.0483. Encontrado: 441.0492.

1-(Naftalen-2-il)-N-(2-piridilsulfonil)heptan-1-amina (77)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **77** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (69.5 mg, 91%).

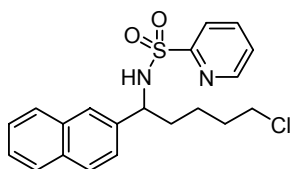
Pf = 71-73 °C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 1.7 y 8.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 1.0, 4.7 y 7.6 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.29-1.00 (m, 8H), 0.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.7, 149.5, 137.7, 137.1, 132.8, 132.5, 128.1, 127.1, 127.4, 126.2, 126.0, 125.9, 125.7, 124.3, 122.0, 59.1, 37.0, 31.5, 28.8, 25.9, 22.5, 14.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 383.2 (M+H⁺, 25).

EMAR para C₂₂H₂₇O₂N₂S (M+H⁺): Calculado: 383.1793. Encontrado: 383.1802.

5-Cloro-1-(naftalen-2-il)-N-(2-piridilsulfonil)pentan-1-amina (78)

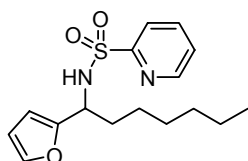
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **78** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (69.0 mg, 89%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.4-7.29 (m, 4H), 7.06 (dd, *J* = 1.8 y 8.5 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 1.1, 4.7 y 7.7 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62-1.20 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.26 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.6, 149.5, 137.2, 137.1, 132.8, 132.6, 128.3, 127.7, 127.4, 126.2, 126.0, 125.8, 122.0, 58.9, 44.6, 36.2, 32.0, 23.4.

EM FAB⁺ *m/z*: 389.1 (M+H⁺, 15).

EMAR para C₂₀H₂₂O₂N₂SCl (M+H⁺): Calculado: 389.1090. Encontrado: 389.1093.

1-(Furan-2-il)-N-(2-piridilsulfonil)heptan-1-amina (79)


Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **79** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (59.2 mg, 92%).

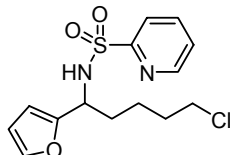
Pf = 58-60°C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 1.4, 4.7 y 7.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 0.7 y 1.7 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 1.9 y 3.3 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 8H), 0.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.6, 152.8, 149.7, 141.8, 137.8, 126.2, 122.0, 109.8, 106.9, 127.4, 126.2, 126.0, 125.9, 125.7, 124.3, 122.0, 52.1, 34.6, 31.5, 28.6, 25.6, 22.5, 14.0.

EM FAB⁺ *m/z*: 323.2 (M+H⁺, 27).

EMAR para C₁₆H₂₃O₃N₂S (M+H⁺): Calculado: 323.1429. Encontrado: 323.1441.

5-Cloro-1-(furan-2-il)-N-(2-piridilsulfonil)pentan-1-amina (80)


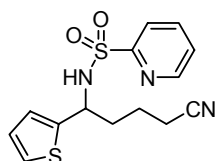
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **80** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (59.1 mg, 90%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 1.4, 4.7 y 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 0.8 y 1.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 1.8 y 3.3 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82-1.20 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.6, 152.4, 149.9, 141.9, 137.7, 126.3, 121.8, 110.0, 107.0, 51.9, 44.6, 33.9, 31.9, 23.1.

EM FAB⁺ *m/z*: 329.0 (M+H⁺, 20).

EMAR para C₁₄H₁₈O₃N₂SCl (M+H⁺): Calculado: 329.0726. Encontrado: 329.0712.

5-*N*-(2-Piridilsulfonilamino)-5-(tiofen-2-il)pentanenitrilo (81)

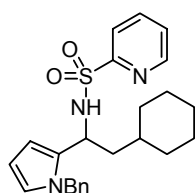
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **81** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (51.3 mg, 80%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 1.4, 4.7 y 7.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.4 y 4.9 Hz, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.55 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 157.4, 149.7, 138.1, 126.7, 125.3, 125.0, 122.1, 119.2, 53.4, 36.6, 22.1, 16.7.

EM FAB⁺ *m/z*: 322.0 (M+H⁺, 37).

EMAR para C₁₄H₁₆O₃N₂S₂ (M+H⁺): Calculado: 322.0684. Encontrado: 322.0688.

1-(1-Benzil-1H-pirrol-2-il)-2-ciclohexil-*N*-(2-piridilsulfonil)etanamina (82)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **82** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (57.5 mg, 68%).

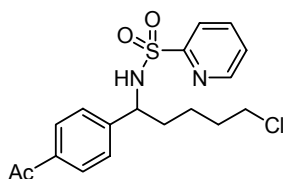
Pf = 110-112°C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.45 (dd, *J* = 1.8 y 2.5 Hz, 1H), 5.90-5.85 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.50-1.13 (m, 6H), 1.05-1.65 (m, 5H) 0.51-0.32 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 158.3, 149.9, 138.4, 137.7, 131.6, 128.7, 127.5, 126.4, 126.2, 122.4, 121.5, 107.3, 50.4, 48.0, 43.5, 34.0, 32.9, 32.5, 26.3, 25.9.

EM FAB⁺ *m/z*: 424.2 (M+H⁺, 7), 266.2 (M+H (-NH₂SO₂Py), 100)

EMAR para C₂₄H₂₉O₃N₂S (M+H⁺): Calculado: 424.2059. Encontrado: 424.2050.

1-[[4-[5-Cloro-1-*N*-(2-piridilsulfonilamino)pentil]fenil]]etanona (83)

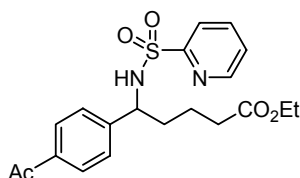
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **83** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (58.5 mg, 80%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.60 (m, 4H), 1.52-1.20 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 197.5, 157.7, 149.7, 145.9, 137.7, 136.2, 128.4, 127.1, 126.9, 126.3, 122.0, 58.3, 44.5, 36.3, 31.8, 23.3.

EM FAB⁺ *m/z*: 381.1 (M+H⁺, 65).

EMAR para C₁₈H₂₂O₃N₂SCl (M+H⁺): Calculado: 381.0961. Entrada: 381.0953.

Etil 5-(4-acetilfenil)-5-(2-piridilsulfonilamino)pentanoato (84)

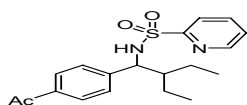
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **84** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (67.0 mg, 83%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.55 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)..

¹³C RMN (75 MHz, CD₃Cl): δ 197.5, 173.0, 157.7, 149.7, 145.9, 137.6, 128.9, 128.4, 126.9, 126.3, 122.0, 60.4, 58.2, 36.3, 33.4, 26.6, 21.3, 14.2.

EM FAB⁺ *m/z*: 405.2 (M+H⁺, 100).

EMAR para C₂₀H₂₄O₅N₂S (M+H⁺): Calculado: 405.1484. Entrada: 405.1484.

1-[[4-[2-Etil-1-*N*-(2-piridilsulfonilamino)butil]fenil]]etanona (85)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **85** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (61.2 mg, 85%).

Pf = 87-88°C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl): δ 8.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.52-

7.40 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 7.4$ y 8.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.42-1.15 (m, 3H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 197.5, 157.6, 149.7, 145.7, 137.4, 135.8, 128.0, 127.3, 126.2, 122.0, 60.0, 46.9, 30.9, 26.6, 21.6, 20.8, 10.8, 10.6.

EM FAB⁺ m/z : 361.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

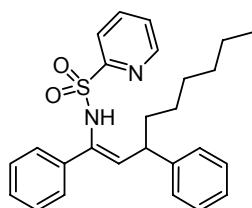
EMAR para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): Calculado: 361.1586. Encontrado: 361.1591.

5.4.2 Bromuros de alquilzinc en la reacción de adición conjugada a iminas α,β -insaturadas

Procedimiento general para la adición conjugada de bromuros de alquilzinc a *N*-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas

Sobre una mezcla de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.6 mg, 5.0 mol%) y la *N*-sulfonil cetiminas α,β -insaturadas (0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL, 0.1 M), preparada en un Schlenk bajo atmósfera inerte, se adicionan a temperatura ambiente una disolución 0.5 M del bromuro de alquilzinc (800 μL , 0.4 mmol). La mezcla se agita durante 10 min a temperatura ambiente y se neutraliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el proceso estándar de aislamiento el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(*Z*)-1,3-Difenil-*N*-(2-piridilsulfonil)non-1-en-1-amina (86)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **86** como una mezcla *Z/E* (88/12) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (80.5 mg, 93%).

Pf = 68-70 °C.

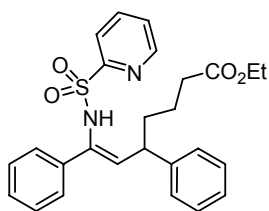
^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.30-7.05 (m, 11H), 6.91 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 2H), 1.30-1.09 (m, 8H), 0.77 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.3, 150.0, 143.7, 137.7, 137.4, 133.6, 130.8, 128.7, 128.1, 127.9, 127.4, 127.1, 126.7, 126.5, 122.8, 63.1, 43.5, 37.6, 31.7, 29.3, 27.4, 22.6, 14.1.

EM FAB⁺ m/z : 435.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 80).

EMAR para $C_{26}H_{31}O_2N_2S$ ($M+H^+$): Calculado: 435.2106. Encontrado: 435.2100.

(Z)-8-Cloro-1,3-difenil-N-(2-piridilsulfonil)-1-octen-1-amina (87)

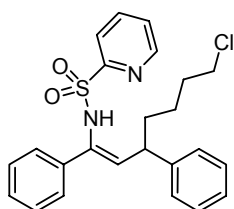


Seguendo el procedimiento general se obtiene la enamina **87** como una mezcla *Z/E* (95/5) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un aceite amarillo (85.2 mg, 92%).

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 7.04 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 173.5, 157.3, 150.0, 143.2, 137.6, 137.5, 134.0, 130.4, 128.8, 128.1, 127.9, 127.4, 127.1, 126.7, 126.6, 122.7, 60.3, 43.1, 36.5, 34.0, 22.7, 14.3.

(Z)-8-Cloro-1,3-difenil-N-(2-piridilsulfonil)-1-octen-1-amina (88)



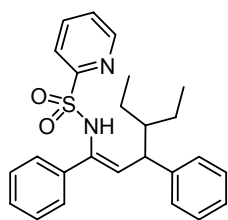
Seguendo el procedimiento general se obtiene la enamina **88** como una mezcla *Z/E* (95/5) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido gomoso (83.6 mg, 95%).

1H RMN (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 6H), 6.93 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 7.1$, 1H), 3.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.32-0.90 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.3, 150.0, 143.3, 137.7, 137.5, 133.9, 130.6, 128.9, 128.8, 128.1, 127.4, 127.2, 126.8, 126.7, 122.7, 44.8, 43.3, 36.5, 32.4, 24.6.

EM FAB⁺ m/z : 441.1 ($M+H^+$, 60).

EMAR para $C_{24}H_{26}O_2N_2S$ ($M+H^+$): Calculado: 441.1404. Encontrado: 435.1527.

(Z)-4-Etil-1,3-difenil-N-(2-piridilsulfonil)hex-1-en-1-amina (89)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la enamina **89** como una mezcla *Z/E* (75/25) tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido gomoso (73.9 mg, 88%).

(Isomero mayoritario) $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3Cl): δ 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 1.6 y 7.7 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 1.1 y 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 1.6 y 7.7 Hz, 1H) 7.62-7.50 (m, 2H) 7.28 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 6H), 6.93 (m, 1H), 5.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 7.1, 1H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.32-0.90 (m, 2H).

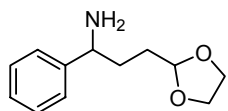
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3Cl): δ 157.3, 150.0, 143.3, 137.7, 137.5, 133.9, 130.6, 128.9, 128.8, 128.1, 127.4, 127.2, 126.8, 126.7, 122.7, 44.8, 43.3, 36.5, 32.4, 24.6.

EM FAB⁺ m/z : 441.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 60).

EMAR para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): Calculado: 441.1404. Encontrado: 435.1527.

5.4.3 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas**Procedimiento general para la desprotección de las N-(2-piridil) sulfonil aminas**

Sobre una suspensión de virutas de magnesio (2 mmoles) en MeOH seco (10 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona una disolución de la correspondiente sulfonamida (0.2 mmoles) en MeOH (2 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra sobre *celita* y se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-fenilpropan-1-amina (90)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **90** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:10) como un aceite marron (38.1 mg, 92%).

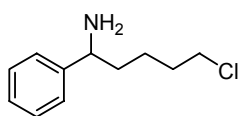
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.12 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.80-3.61 (m, 5H), 1.91 (sa, 2H), 1.70-1.35 (m, 4H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 145.8, 128.5, 127.1, 126.4, 104.3, 64.9, 56.1, 33.4, 30.1.

EM (FAB⁺) m/z 208.1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 90).

EMAR FAB+ para $C_{12}H_{18}NO_2$ ($M+H^+$): Calculado: 208.1337. Encontrado: 208.1348.

5-Cloro-1-fenilpentan-1-amina (**91**)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **91** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:10) como un aceite marron (35.5 mg, 90%).

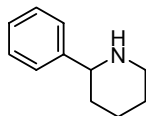
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.10 (m, 5H), 3.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.80 (sa, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.50-1.15 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 145.4, 128.6, 127.2, 126.4, 56.1, 44.8, 38.3, 32.4, 23.9.

EM (FAB+) m/z 162.1 ($M-Cl^+$, 100) 198.1 ($M+H^+$, 10).

EMAR FAB+ para $C_{11}H_{17}N_1Cl$ ($M+H^+$): Calculado: 198.1049. Encontrado: 198.1043.

2-Fenilpiperidina (**92**)³⁰⁹

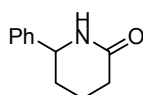


Sobre una disolución de la amina **92** (35.5 mg, 0.18 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se adicionan 1.5 equiv de K_2CO_3 . La mezcla resultante se agita durante 3 h y se trata con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:10), obteniéndose la piperidina **92** como un aceite amarillo (35.5 mg, 78%).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.02 (m, 5H), 3.70 (dd, $J = 2.6$ y 11.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.00-1.51 (m, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 145.8, 128.8, 127.7, 127.0, 62.8, 48.2, 35.4, 26.3, 25.8.

6-Fenilpiperidin-2-ona (**93**)³¹⁰



Seguendo el procedimiento general se obtiene la lactama **93** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:10) como un sólido marron (32.9 mg, 94%).

Pf = 115-116 °C

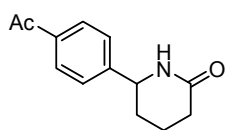
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.12 (m, 5H), 5.90 (sa, 1H), 4.47 (dd, $J = 4.6$ y 8.8 Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.90-1.51 (m, 3H).

309. C. A. Willoughby; S. L. Buchwald J.Am.Chem.Soc., 1994, 116, 8952

310. F. A. Davis; J. M. Szwecsyk Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5951

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.5, 142.7, 128.7, 126.1, 57.5, 32.1, 31.3, 19.5.

6-(4-Acetilfenil)piperidin-2-ona (94)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la lactama **94** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 1:10) como un aceite marrón (39.0 mg, 90%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.96 (sa, 1H), 4.45 (dd, $J = 4.9$ y 9.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 3H).

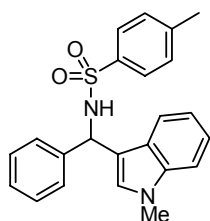
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 197.5, 172.3, 142.7, 134.0, 128.1, 126.7, 57.1, 32.1, 31.3, 29.3, 19.4.

5.5.- REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON *N*-SULFONIL IMINAS

5.5.1 Procedimiento general para la reacción Aza Friedel-Crafts catalizada por Cu^{II} de *N*-sulfonil iminas:

Una solución de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (7.2 mg, 0.02 mmol) y (\pm)-BINAP (13.6 mg, 0.022 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1.0 mL) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 20 min antes de adicionar una disolución de la *N*-sulfonil imina (0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5 min y se trata con el correspondiente areno nucleófilo (0.4 mmol). Después de que la reacción se haya completado (monitorizada por TLC), se neutraliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-(*p*-tolilsulfonil)-metanamina (95)



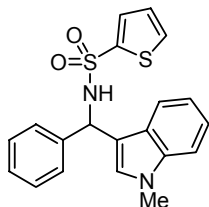
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **95** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1) como un sólido blanco (31.9 mg, 41%).

$\text{Pf} = 169\text{-}171\text{ }^\circ\text{C}$

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 8H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 142.9, 140.5, 137.6, 129.2, 128.4, 128.3, 127.3, 127.2, 125.8, 122.1, 119.5, 119.3, 114.7, 109.3, 55.0, 32.6, 21.4.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-tiofenil)sulfonil]-metanamina (99)



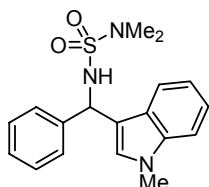
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **99** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1) como un sólido amarillo (38.2 mg, 50%).

Pf = 165-167 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (dd, *J* = 5.1 y *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 9H), 7.03 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 4.8 y *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 141.7, 140.2, 137.9, 132.4, 131.6, 128.5, 128.4, 127.5, 127.1, 127.0, 125.8, 122.2, 119.7, 119.3, 114.6, 109.4, 55.3, 32.7.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(*N,N*-dimetilamino)-sulfonil]metanamina (100)



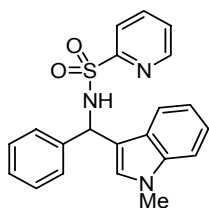
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **100** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 4:1) como un sólido blanco (30.9 mg, 45%).

Pf = 135-136 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.47 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 141.8, 137.5, 128.5, 128.2, 127.6, 127.4, 126.0, 122.3, 119.8, 119.6, 115.6, 109.4, 55.3, 37.6, 32.8.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (101)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **101** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (54.4 mg, 72%).

Pf = 202-204 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.31-7.10 (m, 8H),

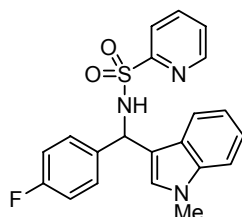
7.05 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.7, 149.5, 140.0, 137.2, 137.1, 127.5, 128.2, 127.3, 126.0, 125.8, 122.1, 122.0, 119.6, 119.5, 114.4, 109.2, 55.5, 32.6.

EM (FAB+) m/z 337.1 (M^+ , 53), 235.1 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2(2\text{-Py})$, 100).

EMAR FAB+ para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ (M^+): Calculado: 377.1198. Encontrado: 377.1193.

(4-Fluorofenil)(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[(2-piridil)-sulfonil]metanamina (107)



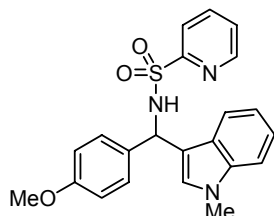
Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **107** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (71.1 mg, 90%).

Pf = 200-202 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 6H), 6.98 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 163.5, 160.3, 157.6, 149.5, 137.2, 137.1, 135.9, 135.8, 129.2, 129.0, 128.5, 125.9, 122.2, 122.0, 119.6, 119.5, 115.1, 114.8, 114.1, 109.3, 54.8, 32.7.

(4-Metoxifenil)(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[(2-piridil)-sulfonil]metanamina (108)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **108** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (57.0 mg, 70%).

Pf = 182-184 °C

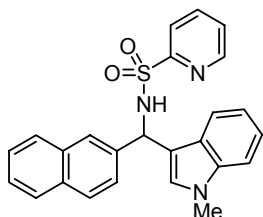
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 6H), 6.94 (m, 1H), 6.67 (m, 3H), 5.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 158.7, 157.7, 149.5, 137.2, 137.1, 132.1, 128.6, 128.5, 126.0, 125.8, 122.1, 122.0, 119.7, 119.4, 114.5, 113.5, 109.2, 55.2, 55.0, 32.66.

EM (FAB+) m/z 407.2 (M^+ , 100).

EMAR FAB+ para $C_{22}H_{21}N_3O_3S$ (M^+): Calculado: 407.1303. Encontrado: 407.1321.

(1-Metil-1*H*-indol-3-yl)(2-naftil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (109)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **109** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (72.6 mg, 85%).

Pf = 100-102 °C

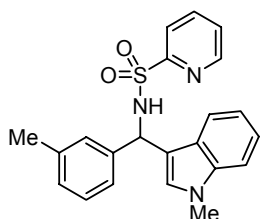
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.68-7.42 (m, 6H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.20-7.02 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 157.4, 149.2, 137.2, 137.0, 136.8, 132.9, 132.5, 128.7, 127.9, 127.3, 126.1, 125.9, 125.8, 125.5, 125.4, 122.0, 121.9, 121.9, 119.5, 114.1, 109.2, 55.4, 32.5.

EM (FAB+) m/z 417.2 (M^+ , 100).

EMAR FAB+ para $C_{25}H_{21}N_3O_2S$ (M^+): Calculado: 417.13545. Encontrado: 417.13605.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(3-metilfenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]metianamina (110)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **110** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (57.1 mg, 73%).

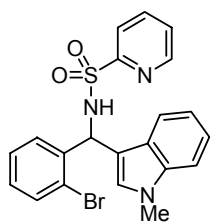
Pf = 74-75 °C

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.89 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 157.7, 149.5, 139.9, 137.8, 137.3, 137.0, 128.5, 128.2, 128.1, 126.1, 125.8, 124.5, 122.1, 122.0, 119.7, 119.5, 114.5, 109.2, 55.5, 32.7, 21.33.

EM (FAB+) m/z 391.2 (M^+ , 100).

EMAR FAB+ para $C_{22}H_{21}N_3O_2S$ (M^+): Calculado: 391.1354. Encontrado: 391.1344.

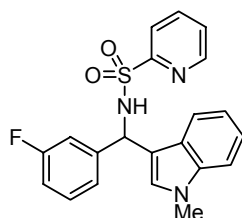
(2-Bromofenil)(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-[(2-piridil)-sulfonil]metanamina (111)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **111** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (70.9 mg, 78%).

Pf = 173-174 °C

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*D*₆): δ 8.90 (sa, 1H), 8.45 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.7 y *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 5H), 7.25-6.98 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.25 (sa, 1H), 3.62 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*D*₆): 157.5, 149.5, 140.2, 137.9, 136.7, 132.0, 129.0, 128.7, 128.5, 127.4, 126.4, 126.0, 122.1, 121.5, 121.4, 118.9, 118.8, 113.2, 109.7, 53.3, 32.3.

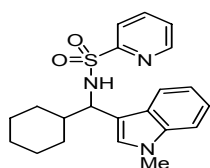
(3-Fluorofenil)(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-[(2-piridil)-sulfonil]metanamina (112)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **112** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (55.3 mg, 70%).

Pf = 164-165 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13-6.88 (m, 7H), 6.75 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.2, 161.0, 157.6, 149.5, 142.9, 142.8, 137.2, 137.1, 129.8, 129.6, 128.5, 126.0, 125.9, 123.1, 123.0, 122.2, 122.0, 119.6, 119.4, 114.6, 114.3, 114.0, 113.8, 109.3, 54.9, 32.6.

Ciclohexil(1-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (114)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **114** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (53.6 mg, 70%).

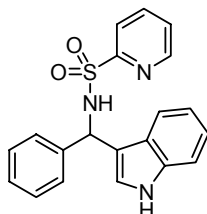
Pf = 132-134 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.52-7.22 (m, 3H), 7.15-6.90 (m, 4H), 6.66 (s, 1H),

5.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.21-0.80 (m, 12H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.6, 148.7, 136.5, 136.2, 127.5, 126.2, 125.1, 121.7, 121.5, 119.4, 119.0, 113.5, 108.9, 57.2, 42.8, 32.4, 30.3, 29.9, 26.3, 26.0, 25.9.

(1*H*-Indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]metanamina (115)



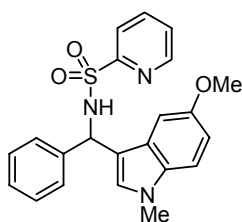
Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **115** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (59.5 mg, 82%).

Pf = 185-187 °C

^1H RMN (300 MHz, Acetone- D_6): δ 8.31 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 6H), 7.09-6.91 (m, 4H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, Acetone- D_6): 159.5, 150.4, 142.5, 138.4, 137.9, 128.8, 128.3, 127.7, 126.9, 126.8, 125.0, 122.5, 122.4, 120.2, 119.8, 117.0, 112.2, 56.3.

(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]metanamina (116)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **116** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (75.7 mg, 93%).

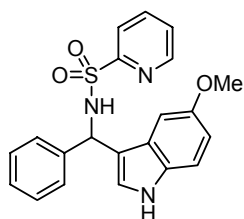
Pf = 135-137 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8$ y $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.6, 154.0, 149.2, 140.0, 137.1, 132.5, 129.1, 128.2, 127.4, 127.3, 126.5, 125.8, 122.0, 113.8, 112.4, 110.0, 101.3, 55.9, 55.4, 32.8.

EM (FAB+) m/z 407.2 (M^+ , 18), 250.2 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2(2\text{-Py})$ y - Me, 100).

EMAR FAB+ para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (M^+): Calculado: 407.1300. Encontrado: 407.1303.

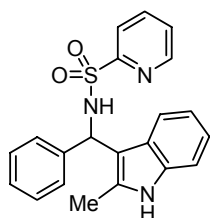
(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (117)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **117** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (70.0 mg, 89%).

Pf = 165-167 °C

¹H RMN (300 MHz, Acetone-D₆): δ 8.43 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 4H), 7.28-7.14 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.8 y *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, Acetone-D₆): 159.5, 154.7, 150.4, 142.5, 138.4, 132.9, 128.7, 128.3, 127.7, 127.3, 126.9, 125.6, 122.5, 116.5, 112.8, 112.6, 102.2, 56.3, 55.8.

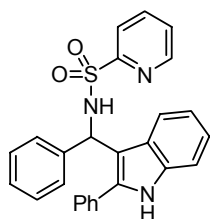
(2-Metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (118)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **118** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (60.3 mg, 80%).

Pf = 74-76 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (sa, 1H), 7.85 (sa, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.5, 154.7, 150.4, 142.5, 138.4, 132.9, 128.7, 128.3, 127.7, 127.3, 126.9, 125.6, 122.5, 116.5, 112.8, 112.6, 102.2, 56.3, 55.8.

(2-Fenil-1*H*-indol-3-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (119)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **119** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido amarillo (61.4 mg, 70%).

Pf = 198-200 °C

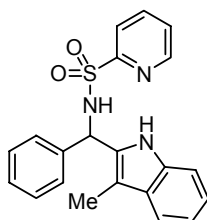
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (sa, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 8H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 156.6, 149.2, 140.3, 136.6, 136.3, 136.0, 131.7, 129.1, 128.5, 128.0, 127.5, 127.3, 126.2, 125.7, 122.6, 121.3, 120.2, 120.0, 111.1, 110.7, 54.4.

EM (FAB+) m/z 439.1 (M^+ , 22), 297.1 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2(2\text{-Py})$, 100).

EMAR FAB+ para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (M^+): Calculado: 439.1354. Encontrado: 439.1350.

(3-Metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (120)



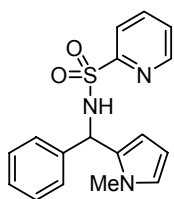
Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **120** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (56.5 mg, 75%).

Pf = 152-154 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.05 (sa, 1H), 7.65 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 5H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.61 (ddd, $J = 7.6$, $J = 4.7$ y $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155.6, 148.0, 138.3, 136.4, 136.0, 130.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.6, 125.3, 122.1, 121.8, 118.8, 118.2, 111.2, 109.2, 53.75, 8.25.

(1-Metil-1*H*-pirrol-2-il)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (121)



Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **121** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (47.0 mg, 72%).

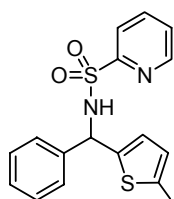
Pf = 165-167 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 5H), 6.57 (m, 1H), 6.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 3.6$ y $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.4, 149.7, 138.2, 137.4, 130.2, 128.1, 127.4, 127.3, 126.1, 123.6, 122.0, 110.0, 106.7, 55.2, 34.3.

EM (FAB+) m/z 328.1 (M^+ , 21), 170.1 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2(2\text{-Py})$, 100).

EMAR FAB+ para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (M^+): Calculado: 328.1122. Encontrado: 328.1119.

(5-Metoxitiofen-2-il)(fenil)-N-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (122)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **122** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (46.8 mg, 65%).

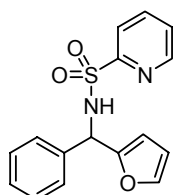
Pf = 153-155 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 7.3, *J* = 4.7 y *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 5H), 6.20 (dd, *J* = 3.9 y *J* = 1.1, 1H), 5.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 8.1 y *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.8, 157.6, 149.8, 139.3, 137.5, 129.9, 128.4, 127.9, 127.2, 126.3, 124.2, 122.0, 103.0, 60.2, 58.3.

EM (FAB+) *m/z* 361.1 (M⁺, 11).

EMAR FAB+ para C₁₇H₁₈N₂O₃S₂ (M⁺): Calculado: 361.0666. Encontrado: 361.0660.

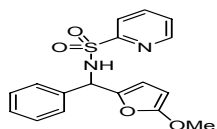
(Furan-2-il)(fenil)-N-[(2-piridil)sulfonil]metanamina (123)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **123** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (31.4 mg, 50%).

Pf = 140-141 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.4, *J* = 4.6 y *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 6H), 6.08 (dd, *J* = 3.3 y *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 157.5, 152.0, 148.8, 142.6, 138.0, 128.5, 128.0, 127.3, 126.2, 121.9, 110.2, 108.3, 55.8.

(5-Metoxifuran-2-il)(fenil)-N-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (124).

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **124** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (47.4 mg, 69%).

Pf = 135-137 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* =

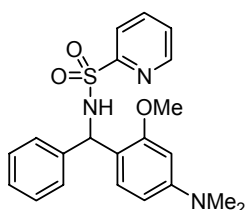
0.8 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.35 (ddd, $J = 7.4$, $J = 4.6$ y $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 3.2$ y $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 159.8, 155.9, 148.1, 139.9, 136.2, 135.8, 126.8, 126.2, 125.7, 124.5, 120.3, 108.5, 78.3, 56.0, 54.3.

EM (FAB+) m/z 345.1 (M^+ , 11).

EMAR FAB+ para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ (M^+): Calculado: 345.0903. Encontrado: 345.0909.

[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](fenil)-*N*-[(2-piridil)-sulfonil]metanamina (125)



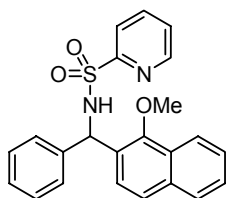
Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **125** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (57.9 mg, 73%).

Pf = 108-110°C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 7H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 8.4$ y $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.7, 157.4, 151.6, 148.6, 141.2, 137.1, 130.2, 127.9, 126.7, 125.7, 122.0, 115.6, 104.2, 96.1, 59.2, 55.0, 40.6.

(1-Metoxi-2-naftil)(fenil)-*N*-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (126)

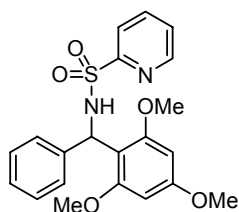


Seguendo el procedimiento general se obtiene la amina **126** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (52.5 mg, 65%).

Pf = 204-205 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.30-7.05 (m, 7H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.4, 155.3, 149.3, 140.1, 137.2, 131.5, 128.3, 127.7, 127.3, 127.1, 127.0, 125.9, 125.1, 123.5, 122.6, 122.0, 102.8, 58.7, 55.5.

(2,4,6-Trimetoxifenil)(fenil)-N-[(2-piridil)sulfonil]-metanamina (128)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **128** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 2:1) como un sólido blanco (62.9 mg, 76%).

Pf = 166-168°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.21-7.03 (m, 6H), 6.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

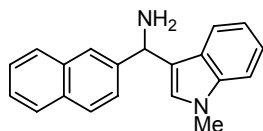
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 160.7, 157.7, 157.1, 149.4, 140.9, 136.7, 127.7, 126.5, 126.2, 125.7, 121.9, 108.2, 90.3, 55.5, 55.2, 51.5.

EM (FAB+) *m/z* 415.0 (*M*⁺, 11) 257 (*M*⁺ - SO₂(2-Py), 100)

EMAR FAB+ para C₂₁H₂₃N₂O₅S₁ (*M*⁺): Calculado: 415.1335. Encontrado: 415.1327.

5.5.2 Eliminación del grupo sulfonilo: Síntesis de diaril aminas**Procedimiento general para la desprotección de las N-(2-piridil) sulfonamidas**

Sobre una suspensión de virutas de magnesio (2 mmoles) en MeOH seco (10 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona una disolución de la correspondiente sulfonamida (0.2 mmoles) en MeOH (2 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra sobre *celita* y se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(2-naftil)metanamina (129)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **129** como un sólido blanco (22.4. mg, 83%).

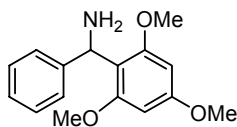
Pf = 122-123 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.49-7.30 (m, 4H), 7.20-7.02 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.21 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 136.4, 132.5, 131.7, 127.0, 126.9, 125.6, 125.5, 124.9, 124.7, 124.5, 123.8, 120.7, 118.5, 118.0, 108.2, 31.6, 28.7.

EM (FAB+) *m/z* 286.1 (*M*⁺, 4) 270 (*M*⁺ - NH₂, 100).

EMAR FAB+ para C₂₀H₁₆N (*M*⁺): Calculado: 270.1282. Encontrado: 270.1283.

(2,4,6-Trimethoxyphenyl)(phenyl)methanamine (130)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene la amina **130** como un sólido blanco (22.6 mg, 83%).

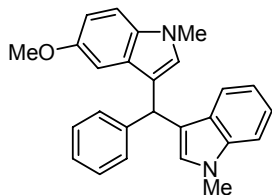
Pf = 136-138 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.21 (sa, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 160.0, 158.6, 146.4, 127.7, 126.0, 125.5, 115.0, 91.2, 55.7, 55.3, 49.6.

5.5.3 Síntesis *one pot* de triarilmetanos no simétricos**Procedimiento general para la síntesis *one pot* de (indolil)diarilmetanos.**

Una solución de Cu(OTf)₂ (7.2 mg, 0.02 mmol) y (±)-BINAP (13.6 mg, 0.022 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1.0 mL) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 20 min antes de adicionar una disolución de la *N*-sulfonil imina (0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5 min y se trata con el correspondiente areno nucleófilo (0.4 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que el producto de partida se haya consumido (monitorizado por TLC), seguidamente se adiciona el segundo areno nucleófilo (0.2 mmol) y la mezcla de reacción es calentada a 40 °C. La mezcla de reacción se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)(1-metil-1*H*-indol-3-il)-(fenil)metano (131)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **131** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (49.4 mg, 65%).

Pf = 163-165 °C

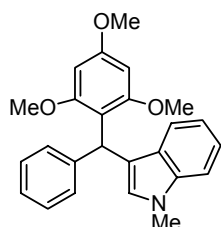
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.05 (m, 9H), 6.91 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 153.5, 144.5, 137.5, 132.9, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.5, 126.0, 121.4, 120.1, 118.6, 117.7, 111.5, 109.8, 109.1, 102.1, 56.0, 40.2, 32.8, 32.7.

EM (FAB+) m/z 380.2 (M^+ , 62).

EMAR FAB+ para $C_{26}H_{24}N_2O$ (M^+): Calculado: 380.1888. Encontrado: 380.1892.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(2,4,6-trimetoxifenil)(fenil)-metano (132)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **132** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (50.3 mg, 65%).

Pf = 166-168 °C

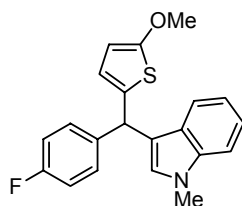
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.98 (m, 7H), 6.91 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.50 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 159.8, 159.1, 145.0, 136.9, 128.5, 127.3, 124.9, 121.0, 119.9, 118.4, 116.4, 114.8, 108.9, 91.9, 55.9, 55.3, 36.3, 32.7.

EM (FAB+) m/z 387.2 (M^+ , 100).

EMAR FAB+ para $C_{25}H_{25}N_1O_3$ (M^+): Calculado: 387.1834. Encontrado: 380.1830.

(4-Fluorofenil)(1-metil-1*H*-indol-3-il)(5-metoxitiofen-2-il)metano (133)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **133** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como aceite rojo (40.0 mg, 57%)

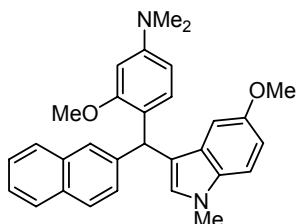
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.06 (m, 6H), 6.95-6.85 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 3.2 y J = 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 165.3, 160.1, 139.6, 137.4, 134.0, 130.0, 129.9, 128.2, 127.0, 122.7, 121.8, 119.7, 119.1, 117.8, 115.3, 115.0, 109.3, 102.7, 60.1, 43.6, 32.7.

EM (FAB+) m/z 351.1 (M^+ , 67).

EMAR FAB+ para $C_{21}H_{18}N_1O_1F_1S_1$ (M^+): Calculado: 351.1093. Encontrado: 351.1095.

[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)(2-naftil)metano (134)



Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **134** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido azul (48.0 mg, 60%)

Pf = 75-77 °C

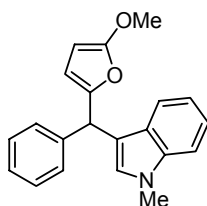
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.58 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8 y *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 8.4 y *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 157.8, 153.4, 150.5, 142.8, 133.5, 133.0, 132.1, 130.5, 129.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.5, 127.3, 126.7, 125.4, 125.0, 121.0, 118.0, 111.3, 109.7, 104.7, 102.5, 96.7, 55.9, 55.7, 40.8, 40.6, 32.8.

EM (FAB+) *m/z* 450.2 (M⁺, 100).

EMAR FAB+ para C₃₀H₃₀N₂O₂ (M⁺): Calculado: 450.2307. Encontrado: 450.2307.

(5-Metoxifuran-2-il)(1-metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)metano (135)

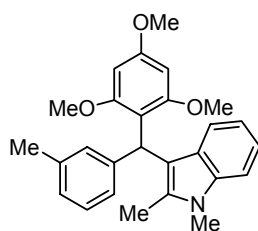


Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **135** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (29.1 mg, 46%)

Pf = 161-163°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.16 (m, 6H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.3, 139.6, 137.4, 134.3, 130.4, 129.6, 128.2, 128.0, 122.7, 121.8, 119.7, 119.1, 117.8, 115.3, 115.0, 109.3, 78.3, 55.9, 40.2, 32.8.

(2-Metil-1*H*-indol-3-il)(2,4,6-trimetoxifenil)(3-metil-fenil)metano (136)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **136** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (50.5 mg, 63%)

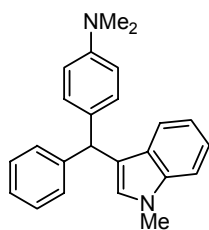
Pf = 79-80 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (sa, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.7, 159.2, 143.2, 136.9, 134.8, 132.4, 129.6, 129.2, 127.4, 125.8, 125.5, 120.4, 119.9, 118.4, 114.1, 112.7, 109.5, 91.4, 55.6, 55.2, 36.2, 21.5, 12.7.

EM (FAB+) *m/z* 401.2 (M⁺, 100).

EMAR Electrospray+ para C₂₆H₂₈NO₃ (M⁺): Calculado: 402.1991. Encontrado: 402.2005.

(4-Dimetilaminofenil)(1-metil-1*H*-indol-3-il)(fenil)metano (137)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **137** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (29.2 mg, 43%)

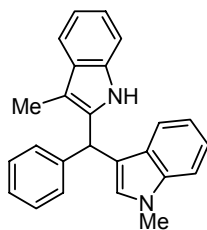
Pf = 135-137°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.20 (m, 9H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.94 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 149.1, 144.9, 137.5, 132.4, 129.5, 128.9, 128.6, 128.2, 127.5, 125.9, 121.5, 120.1, 119.0, 118.7, 112.6, 109.0, 47.9, 40.7, 32.6.

EM (FAB+) *m/z* 340.2 (M⁺, 100).

EMAR Electrospray+ para C₃₀H₃₀N₂O₂ (M⁺): Calculado: 450.2307. Encontrado: 341.2008.

(1-Metil-1*H*-indol-3-il)(3-metil-1*H*-indol-2-il)(fenil)metano (138)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **138** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (51.1 mg, 73%)

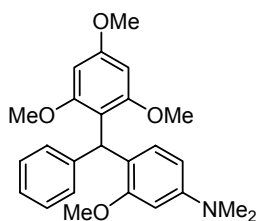
Pf = 103-105 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (sa, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.24-6.98 (m, 12H), 6.90 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 142.3, 137.5, 135.9, 135.0, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 126.6, 122.0, 121.0, 119.8, 119.3, 119.0, 118.3, 115.9, 110.7, 109.3, 107.4, 40.4, 32.8, 8.7.

5.5.4 Síntesis secuencial de triarilmetanos catalizado por Sc(OTf)₃**Procedimiento general para la síntesis de TAM catalizado por Sc(OTf)₃.**

Una solución de Sc(OTf)₃ (9.6 mg, 0.02 mmol) y la correspondiente diarilsulfonamida (0.2 mmol) en CH₃CN seco (1.0 mL) es agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 5 min, antes de la adición del correspondiente areno nucleófilo (0.2 mmol), seguidamente la reacción se calienta hasta los 60 °C. La mezcla de reacción se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

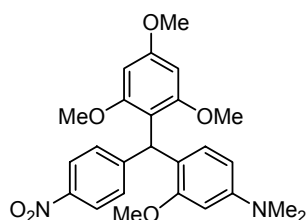
[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](fenil)(2,4,6-trimetoxi-fenil)metano (139)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **139** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido amarillo (52.9 mg, 65%)

Pf = 73-75 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.02 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22-6.10 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 2.84 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.6, 159.5, 158.5, 150.3, 145.7, 131.2, 128.4, 127.1, 124.5, 120.4, 114.7, 104.7, 96.9, 92.0, 55.9, 55.8, 55.2, 40.9, 38.5.

[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](4-nitrofenil)(2,4,6-trimetoxifenil)metano (140)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **140** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido amarillo (58.7 mg, 65%)

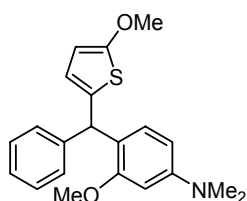
Pf = 74-76 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.25-6.11 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.88 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 160.3, 159.1, 158.3, 155.3, 150.9, 145.2, 130.7, 128.8, 122.3, 117.4, 112.7, 104.5, 96.3, 91.5, 55.6, 55.5, 55.3, 40.7, 38.8.

EM (FAB+) *m/z* 452.2 (*M*⁺, 100).

EMAR Electrospray+ para C₂₅H₂₉N₂O₆ (*M*⁺): Calculado: 453.2020. Encontrado: 453.2005.

[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](5-metoxitiofen-2-il)-(fenil)metano (141)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **141** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un aceite verde (40.2 mg, 57%).

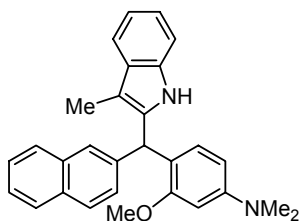
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.15 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.39-6.31 (m, 2H), 6.20 (dd, *J* = 3.9 y *J* = 1.1, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.91 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.9, 157.5, 150.8, 144.3, 134.3, 130.1, 128.8, 128.0, 126.0, 123.0, 120.7, 104.5, 102.7, 96.3, 60.0, 55.6, 44.3, 40.7.

EM (FAB+) *m/z* 353.2 (*M*⁺, 100).

EMAR Electrospray+ para C₂₁H₂₄NO₂S (*M*⁺): Calculado: 354.1449. Encontrado: 354.1405.

[4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil](3-metil-1*H*-indol-2-il)(2-naftil)metano (142)



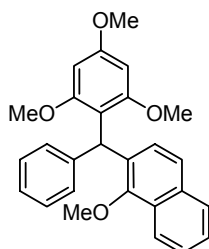
Seguendo el procedimiento general se obtiene el TAM **142** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido blanco (53.9 mg, 63%).

Pf = 170-172 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.57 (m, 4H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (sa, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.4 y *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 8.3 y *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 158.0, 151.0, 140.8, 136.0, 135.0, 133.5, 132.2, 130.6, 129.7, 127.9, 127.8, 127.6, 126.5, 125.8, 125.4, 120.8, 118.9, 118.8, 118.2, 110.6, 107.7, 104.8, 96.7, 55.6, 41.9, 40.6, 8.6.

(1-Metoxi-2-naftil)(fenil)(2,4,6-trimetoxifenil)metano (143)



Seguendo el procedimiento general se obtiene el TAM **143** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un sólido amarillo (47.1 mg, 57%).

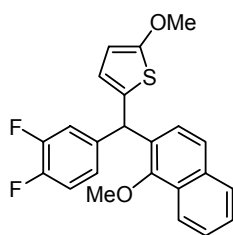
Pf = 169-171 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (m, 6H), 6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 160.0, 159.4, 153.9, 145.0, 133.2, 131.2, 129.3, 127.5, 126.0, 125.7, 125.2, 124.5, 124.3, 122.3, 114.2, 103.2, 93.0, 92.1, 55.9, 55.4, 55.2, 42.1.

EM (FAB+) *m/z* 414.2 (M⁺, 100).

EMAR Electrospray+ para C₂₇H₂₇O₄ (M⁺): Calculado: 415.1831. Encontrado: 415.1865.

(3,4-Difluorofenil)(1-metoxi-2-naftil)(5-metoxitiofen-2-il)metano (144)

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el TAM **144** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 5:1) como un aceite rojo (31.7 mg, 44%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.7, 155.0, 150.9, 150.7, 140.8, 132.7, 132.2, 130.7, 129.0, 128.4, 126.9, 126.8, 126.0, 125.0, 124.9, 124.8, 124.7, 124.6, 124.2, 123.4, 122.7, 118.0, 117.8, 117.2, 116.9, 102.9, 102.8, 60.1, 55.5, 47.1.

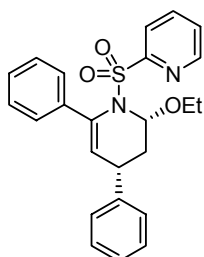
5.6.- REACCIÓN DE HDA DE *N*-SULFONIL-1-AZADIENOS**5.6.1 Procedimiento general para la reacción de HDA catalítica asimétrica de demanda inversa****MÉTODO A: Reacción catalizada por cobre**

En un tubo sellado se agita a temperatura ambiente durante 30 min una disolución de Cu(OTf)₂ (7.2 mg, 0.01 mmol) y la bisoxazolina **LXXII** (7.0 mg, 0.011 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) antes de adicionar una disolución de la cetimina α,β-insaturada (0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min y se adiciona el dienófilo (4.00 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2-3 días y se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

MÉTODO B: Reacción catalizada por níquel

En un tubo sellado se agita a temperatura ambiente durante 4 h una disolución de Ni(ClO₄)₂·6H₂O (7.2 mg, 0.02 mmol) y (*R,R*)-DBFOX **LXXV** (9.2 mg, 0.022 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) antes de adicionar una disolución de la cetimina α,β-insaturada (0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min y se adiciona el dienófilo (4.00 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2-3 días y se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna.

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-4,6-difenil-1-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (145)



Seguendo el Método A se obtiene el cicloaducto **145** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (50.4 mg, 60%).

Pf = 69-71 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -43 (c 0.65, CHCl_3) 65% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (ddd, $J = 4.6$, $J = 1.6$ y $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J = 7.5$, 4.6 y 1.1 Hz, 1H), 7.34-7.05 (m, 10H), 5.98 (dd, $J = 6.1$ y 4.2 Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (dq, $J = 9.5$ y 7.0 Hz, 1H), 3.83 (dq, $J = 9.5$ y 7.0 Hz, 1H), 2.87 (td, $J = 7.3$ y 3.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 14.0$, 7.1 y 5.9 Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.0$, 7.8 y 4.2 Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

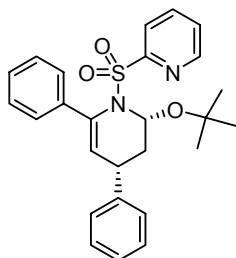
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.3, 150.0, 144.0, 138.6, 137.6, 136.6, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5, 126.9, 126.6, 126.5, 123.6, 85.4, 63.9, 40.2, 37.6, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 15.7 min (*minoritario*), t_R 23.1 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 375.0 ($\text{M}^+ - \text{OEt}$, 100).

EMAR FAB para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+): Calculado: 421,1507. Encontrado: 421,1510.

(2*R*,4*S*)-2-*tert*-Butoxi-4,6-difenil-1-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (156)



Seguendo el Método A se obtiene el cicloaducto **156** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (34.8 mg, 35%).

Pf = 31-32 °C.

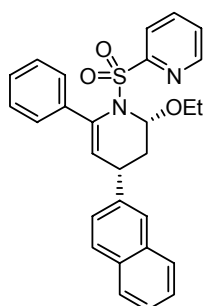
$[\alpha]_D^{20}$ = -6 (c 0.5, CHCl_3) 25% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (ddd, $J = 4.1$, 1.7 y 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 7.8$ y 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.7$, 4.7 y 1.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 8H), 6.02 (dd, $J = 4.1$ y 2.6 Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 9.2$ y 3.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 13.9$, 9.3 y 4.3 Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 13.9$ y 2.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 156.7, 149.8, 145.4, 139.1, 137.5, 136.1, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 126.9, 126.7, 126.1, 125.3, 123.8, 79.3, 76.0, 39.0, 37.2, 28.5.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 14.7 min (*minoritario*), t_R 23.1 min (*mayoritario*).

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-4-(2-naftil)-6-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-terahidropiridina (147)



Siguiendo el Método A se obtiene el cicloaducto **147** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (51.7 mg, 55%).

Pf = 60-62 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33 (c 0.50, CHCl_3) 59% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (ddd, J = 4.6, J = 1.6 y J = 0.8 Hz, 1H), 7.86-7.63 (m, 5H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 6H), 6.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 5.6 y 3.8 Hz, 1H), 4.20 (dq, J = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 3.81 (dq, J = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 7.1 y 3.2 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 13.7, 7.7 y 5.9 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.9, 6.9 y 3.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

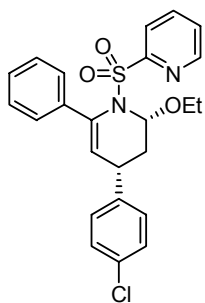
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.4, 149.9, 138.6, 137.6, 133.3, 132.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 126.8, 126.7, 126.5, 126.4, 125.9, 125.5, 85.3, 64.0, 39.7, 37.6, 15.0.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 19.7 min (*minoritario*), t_R 33.2 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 425.1 (M^+ -OEt, 100).

EMAR FAB para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+): Calculado: 471,1742. Encontrado: 471,1740.

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-4-(*p*-clorofenil)-6-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (148)



Seguendo el Método A se obtiene el cicloaducto **148** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (64.4 mg, 71%).

Pf = 116-118 °C

[α]_D²⁰ = -40 (c 0.80, CHCl₃) 60% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (ddd, *J* = 4.6, *J* = 1.6 y *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.7, *J* = 4.6 y *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 7H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.93 (dd, *J* = 5.2 y *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.12 (dq, *J* = 9.5 y *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (dq, *J* = 9.5 y *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.05 (td, *J* = 7.4 y *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 14.0, *J* = 8.1 y *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 14.0, *J* = 5.9 y *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

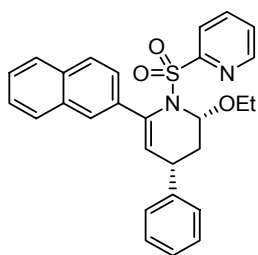
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 157.4, 149.9, 143.0, 138.6, 137.6, 136.6, 132.2, 129.5, 128.4, 128.0, 127.9, 126.9, 126.8, 125.5, 123.4, 84.9, 64.0, 39.0, 36.8, 14.9. **[α]_D²⁰** = -40 (c 0.80, CHCl₃).

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 21.2 min (*minoritario*), *t_R* 29.6 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ *m/z*: 409.0 (M⁺-OEt, 100).

EMAR FAB para C₂₄H₂₄N₂O₃SCl (M⁺): Calculado: 455,1196. Encontrado: 455,1192.

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-6-(2-naftil)-4-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (149)



Seguendo el Método A se obtiene el cicloaducto **149** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (55.4 mg, 59%).

Pf = 59-60 °C

[α]_D²⁰ = -33 (c 0.58, CHCl₃) 60% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (ddd, *J* = 4.6, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 7.83-7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.30-7.11 (m, 6H), 6.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 5.8 y 4.2 Hz, 1H), 4.24 (dq,

$J = 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dq, $J = 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 2.95 (td, $J = 7.7$ y 3.8 Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 13.5$, 7.3 y 6.1 Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 13.9$, 7.7 y 4.0 Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

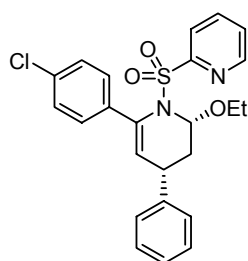
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.4, 149.9, 144.0, 137.5, 136.5, 136.0, 132.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 126.8, 126.5, 125.9, 125.4, 124.7, 123.5, 85.5, 64.0, 40.2, 37.7, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 29.5 min (*minoritario*), t_R 41.0 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 425.1 (M^+ -OEt, 100).

EMAR FAB para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+): Calculado: 471,1742. Encontrado: 471,1739.

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-6-(*p*-clorofenil)-4-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (150)



Seguendo el Método A se obtiene el cicloaducto **150** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (72.6 mg, 80%).

Pf = 150-151 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -38$ (c 0.56, CHCl_3) 62%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (ddd, $J = 4.6$, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.7$, 4.6 y 1.1 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 7H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.94 (dd, $J = 5.9$ y 4.0 Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.13 (dq, $J = 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 3.79 (dq, $J = 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 2.84 (td, $J = 7.4$ y 3.4 Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 14.0$, 7.3 y 6.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 14.0$, 7.7 y 4.0 Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

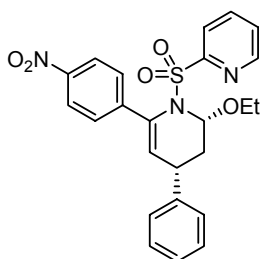
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.3, 150.1, 143.9, 137.7, 137.2, 135.6, 133.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.0, 126.6, 123.5, 85.5, 64.0, 40.1, 37.7, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 20.3 min (*minoritario*), t_R 28.6 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 409.0 (M^+ -OEt, 100).

EMAR FAB para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ (M^+): Calculado: 455,1196. Encontrado: 455,1193.

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-6-(*p*-nitrofenil)-4-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (153)



Siguiendo el Método A se obtiene el cicloaducto **153** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (86.5 mg, 93%).

Pf = 140-142 °C.

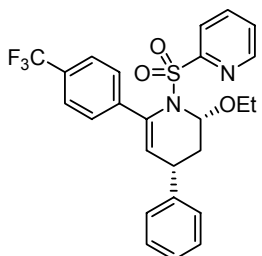
[α]_D²⁰ = -12 (*c* 0.46, CHCl₃) 30%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (ddd, *J* = 4.2, 1.6 y 0.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (td, *J* = 7.4 y 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.9 y 0.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 7.7, 4.6 y 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 4.2 y 6.1 Hz, 1H), 4.11 (dq, *J* = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 3.81 (dq, *J* = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 7.5 y 3.4 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 14.0, 7.3 y 6.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 14.0, 7.7 y 4.0 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 156.9, 150.3, 147.2, 145.4, 143.2, 137.9, 134.9, 131.1, 128.5, 127.8, 127.0, 126.7, 123.4, 123.3, 85.4, 64.2, 39.5, 37.7, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 12.3 min (*minoritario*), *t_R* 20.5 min (*mayoritario*).

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-6-(*p*-trifluorofenil)-4-fenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (154)



Siguiendo el Método A se obtiene el cicloaducto **154** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (86.5 mg, 87%).

Pf = 122-123 °C.

[α]_D²⁰ = -40 (*c* 0.52, CHCl₃) 65%

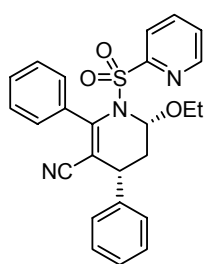
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (ddd, *J* = 4.3, 1.6 y 0.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (td, *J* = 7.4 y 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.8 y 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.41 (m, 5H), 7.31-7.13 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 5.7 y 4.0 Hz, 1H), 4.15 (dq, *J* = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 3.80 (dq, *J* = 9.7 y 7.3 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 7.5 y

3.6 Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 14.0$, 7.3 y 6.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 14.0$, 7.7 y 4.0 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.2, 150.2, 143.7, 142.4, 137.8, 135.2, 130.1, 129.6, 128.5, 127.9, 127.1, 126.8, 126.7, 125.1, 125.0, 123.4, 85.4, 64.2, 39.9, 37.7, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 16.9 min (*minoritario*), t_R 27.4 min (*mayoritario*).

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-5-ciano-4,6-difenil-[(2-piridil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (156)



Siguiendo el Método A a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se obtiene el cicloaducto **156** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (69.5 mg, 78%).

Pf = $109\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$.

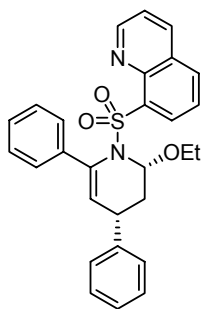
$[\alpha]_D^{20} = -8$ (c 0.62, CHCl_3) 24%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.65 (ddd, $J = 4.7$, 1.6 y 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.8$ y 1.7 Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 7.5$, 4.5 y 0.8 Hz, 1H), 7.30–7.05 (m, 11H), 5.89 (dd, $J = 3.9$ y 0.5 Hz, 1H), 4.04 (dq, $J = 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.55 (ddd, $J = 14.3$, 8.8 y 3.7 Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 14.2$ y 2.7 Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.0, 149.9, 149.4, 141.5, 137.8, 134.3, 129.8, 129.7, 129.0, 128.8, 128.3, 127.9, 127.1, 123.1, 117.9, 104.8, 122.3, 84.2, 64.6, 39.0, 36.8, 14.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AS). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 15.9 min (*mayoritario*), t_R 22.9 min (*minoritario*).

(2*R*,4*S*)-2-Etoxi-4,6-difenil-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (157)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **157** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (68.2 mg, 73%).

Pf = 65-67 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -22 (c 0.4, CHCl_3) 88% ee

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (dd, J = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.4 y 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2 y 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3 y 4.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31-7.12 (m, 9H), 6.89 (dd, J = 7.9 y 1.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 5.7 y 4.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.22 (dq, J = 9.6 y 7.1 Hz, 1H), 3.91 (dq, J = 9.6 y 7.1 Hz, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 7.4 y 3.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

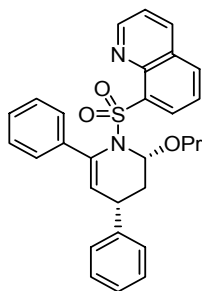
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.3, 144.0, 139.0, 137.4, 136.7, 133.9, 133.8, 128.9, 128.2, 127.9, 127.7, 126.9, 126.8, 126.3, 125.4, 122.2, 85.1, 63.7, 41.3, 37.8, 15.2.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_{R} 32.3 min (*minoritario*), t_{R} 37.3 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 425.1 (M^+ -OEt, 85).

EMAR FAB para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (M^+): Calculado: 471.1742. Encontrado: 471.1758.

(2*R*,4*S*)-4,6-Difenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (158)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **158** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (63.8 mg, 66%).

Pf = 53-55 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -35 (c 0.4, CHCl_3) 91% ee

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.09 (dd, J = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.4 y 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2 y 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3 y 4.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21-7.02 (m, 9H), 6.83 (dd, J = 7.9 y 1.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 5.6 y

3.8 Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.02 (dq, $J = 9.5$ y 6.7 Hz, 1H), 3.69 (dq, $J = 9.5$ y 6.7 Hz, 1H), 2.65 (td, $J = 7.3$ y 3.4 Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 15.0$, 7.2 y 5.4 Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 13.9$, 7.2 y 3.8 Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.6, 144.0, 139.0, 137.4, 137.3, 136.6, 133.9, 133.7, 128.9, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 126.9, 126.4, 126.2, 125.4, 122.2, 85.2, 70.1, 40.8, 37.7, 22.9, 10.9.

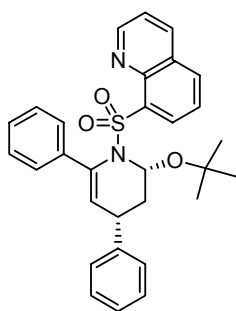
HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.8 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 97/3): t_R 40.0 min (*minoritario*), t_R 44.8 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 425.1 (M^+ -OPr, 75).

EMAR FAB para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (M^+): Calculado: 425.1318. Encontrado: 425.1312.

Análisis Elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: C 71.87, H 5.82, N 5.78, S 6.62; Encontrado: C 71.57, H 6.13, N 5.53, S 6.24.

(2*R*,4*S*)-2-*tert*-Butoxi-4,6-difenil-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (159)



Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **159** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (34.8 mg, 35%).

Pf = 66-68 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13 (c 0.4, CHCl_3) 68% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (dd, $J = 4.1$ y 1.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.3$ y 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.4$ y 1.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.3$ y 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3$ y 4.3 Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15-6.93 (m, 8H), 6.37 (dd, $J = 4.5$ y 3.0 Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 13.4$, 8.5 y 4.5 Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 13.8$, 4.3 y 3.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).

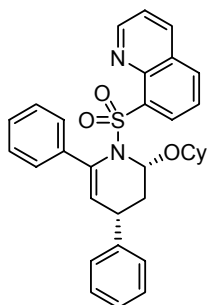
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 145.4, 139.6, 139.4, 136.4, 134.2, 133.7, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 125.9, 125.4, 124.6, 122.0, 78.8, 75.7, 40.8, 37.4, 28.7.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 98/2): t_R 54.7 min (*minoritario*), t_R 78.1 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 425.1 (M^+ -O^tBu, 100).

EMAR HRMS para $C_{26}H_{21}O_2N_2S$ (M^+): Calculado: 425.1318. Encontrado: 425.1306.

(2*R*,4*S*)-2-Ciclohexiloxi-4,6-difenil-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (160)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloadducto **160** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido amarillo (73.3 mg, 70%).

Pf = 78-80 °C.

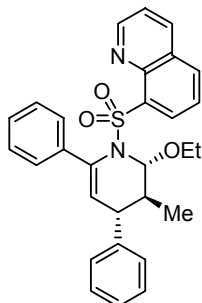
$[\alpha]_D^{20}$ = -33 (c 0.15, $CHCl_3$) 88% ee

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (dd, J = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.03 (m, 8H), 6.89 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 5.4 y 3.6 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 151.1, 144.9, 144.0, 139.1, 137.5, 137.0, 136.6, 133.8, 133.7, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 126.8, 126.3, 126.0, 125.3, 122.0, 81.6, 73.1, 40.7, 37.6, 33.2, 31.6, 29.1, 25.9, 22.6.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 17.6 min (*minoritario*), t_R 20.5 min (*mayoritario*).

(2*R*,3*S*,4*R*)-4,6-Difenil-3-metil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (161)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloadducto **161** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (64.8 mg, 67%).

Pf = 139-140 °C.

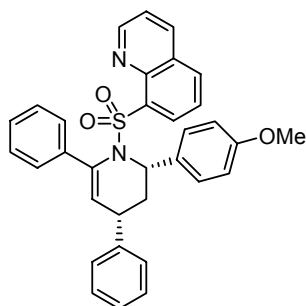
$[\alpha]_D^{20}$ = No determinado 4% ee

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (dd, J = 4.1 y 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.2 y 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.3 y 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2 y 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3 y 4.2 Hz, 1H), 7.41-7.02 (m, 11H), 5.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.10 (dq, J = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.83 (dq, J = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 8.9 y 3.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.0, 143.9, 141.3, 139.1, 137.8, 136.4, 135.7, 133.6, 133.4, 131.4, 128.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.1, 125.3, 123.1, 122.1, 87.5, 64.3, 43.3, 37.6, 15.2, 15.1.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.8 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 97/3): t_R 40.0 min (*minoritario*), t_R 44.8 min (*mayoritario*).

(2S,4S)-2-(4-metoxifenil)-4,6-difenil-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (162)



Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **162** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido amarillo (61.7 mg, 58%).

Pf = 78-80 °C.

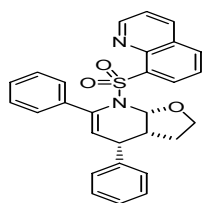
$[\alpha]_D^{20}$ = no determinado 5% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (dd, J = 4.1 y 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4 y 1.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 15.7, 8.2 y 1.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4 y 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.15-6.95 (m, 7H), 6.74-6.68 (m, 4H), 6.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.25 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.9, 144.0, 139.1, 137.5, 137.0, 136.6, 133.8, 133.7, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 126.8, 126.3, 126.0, 125.3, 122.0, 81.6, 73.1, 40.7, 37.6, 33.2, 31.6, 29.1, 25.9, 22.6.

HPLC (Diacel Chiralcel OD). Flujo: 1.0 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 95/5): t_R 54.7 min (*minoritario*), t_R 67.2 min (*mayoritario*).

(3aR,4R,7aR)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,6-difenil-7-[(8-quinolil)sulfonil]furo[2,3-b]piridina (163)



Siguiendo el Método B se obtiene la imina **163** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (77.6 mg, 83%).

Pf = 65-67 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15 (c 0.26, CHCl_3) 58% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.25 (dd, J = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.5 y 1.4 Hz, 1H),

8.03 (dd, $J = 8.1$ y 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3$ y 4.1 Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 9H), 6.95 (m, 2H), 6.09 (dd, $J = 3.9$ y 0.8 , 1H), 3.96 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).

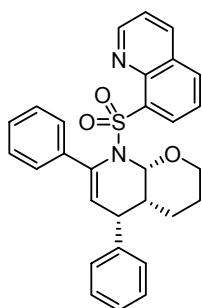
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 143.8, 141.0, 138.0, 137.6, 136.5, 133.6, 133.3, 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 127.6, 126.7, 126.6, 125.3, 125.2, 122.2, 90.3, 67.3, 52.4, 41.2, 26.8.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 1.0 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 70/30): t_R 26.9 min (*minoritario*), t_R 38.8 min (*mayoritario*).

EM FAB m/z : 469.0 ($M^+ + H$, 7).

EMAR FAB para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (M^+): Calculado: 469.1585. Encontrado: 469.1581.

(4aR,5R,8aR)-3,4,4a,5,8,8a-hexahidro-5,7-difenil-8-[(8-quinolil)sulfonil]-2H-pirano[2,3-b]piridina (164)



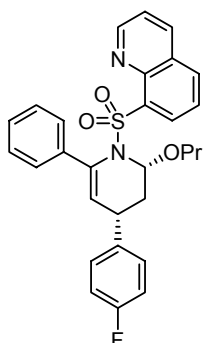
Seguendo el Método B se obtiene la imina **164** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (77.6 mg, 83%).

Pf = 205-207 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = no determinado

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (dd, $J = 4.2$ y 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.3$ y 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.3$ y 4.1 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 9H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.65-1.30 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 143.9, 140.9, 140.2, 137.6, 136.5, 134.5, 133.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 127.4, 126.6, 125.3, 118.8, 84.8, 61.3, 42.5, 42.3, 29.7, 21.2.

(2R,4S)-4-(p-Fluorofenil)-6-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (176)

Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **176** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (75.3 mg, 75%).

Pf = 62-64 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -81 (c 0.4, CHCl_3) 92% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (dd, J = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.30 (dd, J = 5.1 y 3.3 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.94 (dq, J = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 3.67 (dq, J = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 7.3 y 3.4 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 13.6, 7.2 y 5.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 13.9, 5.5 y 3.4 Hz, 1H), 1.52 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

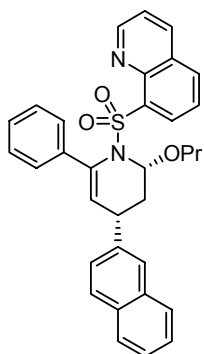
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.0, 144.0, 140.7, 138.9, 137.5, 137.2, 136.6, 133.8, 133.7, 133.5, 129.6, 129.5, 128.8, 127.7, 127.6, 127.0, 125.4, 124.8, 122.2, 114.9, 114.7, 84.7, 70.2, 39.7, 36.7, 22.9, 10.8.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_{R} 31.9 min (*minoritario*), t_{R} 42.7 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 443.0 (M^+ -OPr, 78).

EMAR FAB para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{FS}$ (M^+): Calculado: 503.1804. Encontrado: 503.1804.

(2*R*,4*S*)-4-(2-Naftil)-6-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (177)



Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **177** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (73.7 mg, 69%).

Pf = 68-70 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -97 (c 0.4, CHCl_3) 90% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (dd, J = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4 y 1.7 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.83 7.61 (m, 4H), 7.51-7.33 (m, 4H), 7.26-7.10 (m, 6H), 6.46 (dd, J = 5.5 y 3.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.10 (dq, J = 9.5 y 6.6 Hz, 1H),

3.79 (dq, J = 9.5 y 6.6 Hz, 1H), 3.04 (td, J = 7.3 y 3.4 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.6, 7.5 y 5.7 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 13.7, 7.1 y 3.7 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

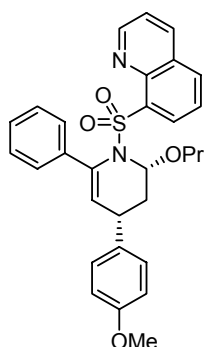
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.0, 142.2, 139.1, 137.5, 137.3, 136.6, 133.8, 133.7, 133.3, 132.1, 128.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.0, 126.6, 126.3, 125.9, 125.5, 125.4, 122.2, 85.0, 70.2, 40.1, 37.7, 22.9, 10.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_{R} 33.7 min (*minoritario*), t_{R} 42.1 min (*mayoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 475.1 (M^+ -OPr, 78).

EMAR FAB para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (M^+): Calculadod: 535.2055. Encontrado: 535.2067.

Análisis Elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: C 74.13, H 5.66, N 5.24, S 6.00; Encontrado: C 73.89, H 5.94, N 4.87, S 5.69.

(2*R*,4*S*)-4-(*p*-Metoxifenil)-6-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (178)

Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **178** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (66.8 mg, 65%).

Pf = 72-74 °C.

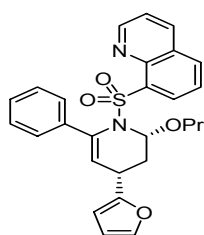
[α]_D²⁰ = -27 (c 0.4, CHCl₃) 80% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20-7.03 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.36 (dd, *J* = 5.6 y 3.8 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.99 (dq, *J* = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.69 (dq, *J* = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (td, *J* = 7.3 y 3.4 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 13.5, 7.1 y 5.6 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 13.7, 5.5 y 3.4 Hz, 1H), 1.54 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155.7, 148.7, 141.7, 136.7, 135.1, 134.7, 134.4, 131.6, 131.3, 126.5, 125.3, 124.6, 124.4, 123.0, 119.8, 111.2, 82.8, 67.8, 52.9, 38.5, 34.5, 20.6, 8.5.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 50.1 min (*minoritario*), *t_R* 55.5 min (*mayoritario*).

Análisis Elemental para C₃₀H₃₀N₂O₄S: C 70.01, H 5.88, N 5.44, S 6.23; Encontrado: C 69.86, H 6.01, N 5.22, S 5.89.

(2*R*,4*S*)-4-(2-Furil)-6-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (179)

Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **179** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (49.3 mg, 52%).

Pf = 56-58 °C.

[α]_D²⁰ = -17 (c 0.4, CHCl₃) 77% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4 y 1.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.3 y

4.1 Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14-7.01 (m, 6H), 6.30 (dd, $J = 4.7$ y 3.5 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 3.1$ y 1.9 Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 2.5$, 1H), 5.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.89 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 3.65 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 3.04 (td, $J = 8.0$ y 5.2 Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 13.9$, 7.8 y 5.6 Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 13.9$, 5.3 y 3.4 Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

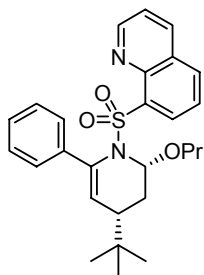
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 157.2, 151.0, 143.8, 140.6, 138.9, 137.4, 137.1, 136.5, 133.7, 128.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 125.3, 122.1, 121.1, 110.1, 104.8, 84.4, 69.9, 35.8, 30.9, 22.9, 10.8.

HPLC (Diacel Chiralcel AS). Flujo: 1.0 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 94/6): t_R 71.1 min (*minoritario*), t_R 74.5 min (*mayoritario*).

EM FAB m/z : 416.1 ($\text{M}^+ - \text{OPr}$, 100).

EMAR FAB para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): Calculado: 475,16133. Encontrado: 475.16105.

(2*R*,4*S*)-4-*tert*Butyl-6-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (180)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **180** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (56.6 mg, 61%).

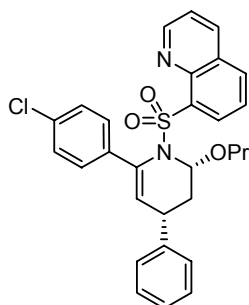
Pf = 65-67 °C.

$[\alpha]_D^{20} = 82$ (c 0.5, CHCl_3) 84% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.09 (dd, $J = 4.2$ y 1.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38-7.15 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 7.7$ y 5.8 Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.12 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 3.79 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.26 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.2, 139.3, 138.3, 137.0, 136.6, 134.2, 133.5, 129.2, 128.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.1, 125.2, 121.9, 87.5, 69.9, 42.1, 36.9, 30.3, 26.8, 22.9, 10.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 11.6 min (*mayoritario*), t_R 15.9 min (*minoritario*).

(2*R*,4*S*)-6-(*p*-Clorofenil)-4-fenil-2-propoxi-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (181)

Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **181** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (75.7 mg, 73%).

Pf = 58-60 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -35 (c 0.4, CHCl_3) 90% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (dd, J = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.4 y 4.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28-7.0 (m, 7H), 6.83 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 5.6 y 3.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.67 (dq, J = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 2.63 (td, J = 7.3 y 3.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 13.6, 7.2 y 5.6 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 13.5, 7.2 y 3.8 Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.2, 143.9, 137.6, 137.3, 136.7, 136.3, 133.9, 133.8, 133.5, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 126.9, 126.4, 125.4, 122.2, 85.2, 70.1, 40.7, 37.6, 22.9, 10.9.

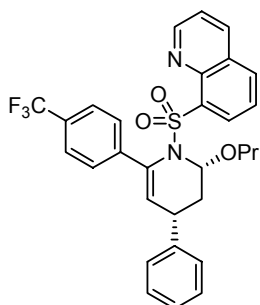
HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_{R} 30.8 min (*mayoritario*), t_{R} 37.0 min (*minoritario*).

EM FAB⁺ m/z : 459.1 (M^+ -OPr, 100)

EMAR FAB para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClS}$ (M^+): Calculado: 519.1503. Encontrado: 519.1547.

Análisis Elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClS}$: C 67.10, H 5.29, N 5.40, S 6.18; Encontrado: C 67.48, H 5.53, N 5.03, S 5.84.

(2*R*,4*S*)-4-Fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-6-[*p*-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (182)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **182** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (75.7 mg, 69%).

Pf = 68-70 °C.

[α]_D²⁰ = -43 (c 0.4, CHCl₃) 91% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.3 y 1.6 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.32 (dd, *J* = 5.5 y 3.6 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.98 (dq, *J* = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 3.69 (dq, *J* = 9.5 y 6.7 Hz, 1H), 2.69 (td, *J* = 7.2 y 3.4 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 13.6, 7.6 y 5.6 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 13.8, 6.9 y 3.7 Hz, 1H), 1.55 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

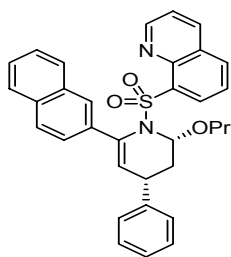
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 151.1, 144.1, 144.0, 142.7, 137.2, 136.7, 136.3, 133.9, 133.8, 129.3, 128.9, 128.3, 128.1, 127.9, 127.0, 126.4, 125.4, 124.7, 124.6, 122.3, 85.1, 70.3, 40.3, 37.7, 22.9, 10.8.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 37.8 min (*mayoritario*), *t_R* 40.4 min (*minoritario*).

EM FAB⁺ *m/z*: 494.1 (M⁺-OPr, 100).

EMAR FAB parar C₃₀H₂₈F₃N₂O₃S (M⁺): Calculado: 553,1694. Encontrado: 553,1691.

(2*R*,4*S*)-6-(2-Naftil)-4-fenil-2-propoxi-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (183)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **183** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (71.5 mg, 67%).

Pf = 78-80 °C

[α]_D²⁰ = no determinado 6% ee

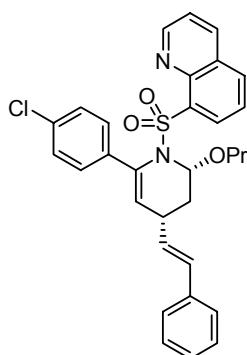
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4 y 1.7 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.60-7.41 (m, 4H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.88

(m, 2H), 6.45 (dd, $J = 5.5$ y 3.8 Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.09 (dq, $J = 9.5$ y 6.6 Hz, 1H), 3.75 (dq, $J = 9.5$ y 6.6 Hz, 1H), 2.77 (td, $J = 7.3$ y 3.4 Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 13.6$, 7.5 y 5.7 Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 13.7$, 7.1 y 3.7 Hz, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 144.5, 137.4, 137.2, 136.6, 136.4, 133.9, 133.6, 133.0, 132.8, 128.8, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 127.1, 127.0, 126.3, 125.8, 125.6, 125.3, 125.2, 124.6, 122.1, 85.2, 70.2, 40.8, 37.8, 23.0, 10.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 45.8 min (*mayoritario*), t_R 60.2 min (*minoritario*).

(2*R*,4*S*)-6-(*p*-Clorofenil)-2-propoxi-4-estiril-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (184)



Seguendo el Método B se obtiene el cicloaducto **184** tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2) como un sólido blanco (68.7 mg, 63%).

Pf = 65-67 °C.

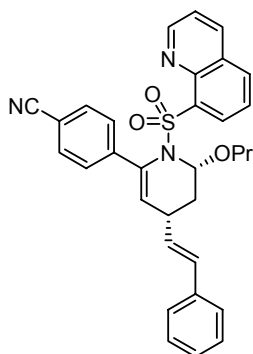
$[\alpha]_D^{20} = -140$ (c 0.2, CHCl_3) 92% ee

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (dd, $J = 4.2$ y 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3$ y 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.1$ y 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5$ y 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.3$ y 4.1 Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.16 (m, 3H), 5.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.87 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 3.70 (dq, $J = 9.4$ y 6.6 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 14.0$, 7.7 y 3.8 Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 14.0$ y 2.7 Hz, 1H), 1.55 (m, 3H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 151.1, 143.9, 137.9, 137.4, 136.5, 135.0, 133.8, 133.6, 133.4, 133.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.4, 126.0, 125.3, 122.4, 122.2, 84.3, 70.1, 35.6, 35.1, 23.1, 10.9. [

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): t_R 28.7 min (*mayoritario*), t_R 38.1 min (*minoritario*).

(2*R*,4*S*)-6-(*p*-Cianofenil)-2-propoxi-4-estiril-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (185)



Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **185** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido blanco (74.9 mg, 70%).

Pf = 85-86 °C.

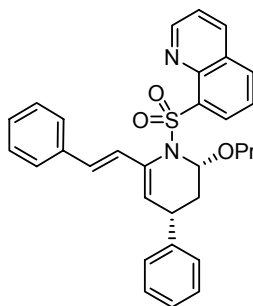
[α]_D²⁰ = -102 (c 0.4, CHCl₃) 92% ee

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (m, 5H), 6.16 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.86 (dq, *J* = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 3.68 (dq, *J* = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 151.2, 144.4, 143.9, 137.2, 136.6, 134.9, 134.2, 133.3, 133.0, 131.5, 129.6, 128.9, 128.5, 127.7, 127.2, 126.0, 125.4, 124.7, 122.4, 119.0, 110.9, 84.3, 70.2, 35.7, 34.7, 23.0, 10.9.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 45.9 min (*mayoritario*), *t_R* 53.5 min (*minoritario*).

(2*R*,4*S*)-4-Fenil-2-propoxi-4-estiril-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (186)



Siguiendo el Método B se obtiene el cicloaducto **186** tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂) como un sólido amarillo (69.6 mg, 68%).

Pf = 80-81 °C.

[α]_D²⁰ = -13 (c 0.4, CHCl₃) 20% ee

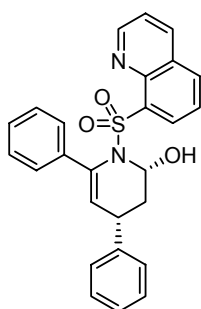
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (dd, *J* = 4.2 y 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.3 y 4.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.00 (m, 7H), 6.90 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 5.0 y 4.3 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 3.50 (dq, *J* = 9.4 y 6.6 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 13.7, 6.0 y 3.3 Hz, 1H), 1.49 (m, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 151.2, 144.7, 143.9, 137.4, 136.9, 136.7, 135.3, 134.3, 133.9, 129.4, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.4, 126.6, 125.5, 123.2, 122.2, 85.0, 69.7, 39.4, 42.1, 26.0, 10.8.

HPLC (Diacel Chiralcel AD). Flujo: 0.7 mL/min (*n*-hexano-isopropanol, 90/10): *t_R* 24.2 min (*mayoritario*), *t_R* 43.4 min (*minoritario*).

5.6.2 Aplicaciones sintéticas

(2*R*,4*S*)-2-Hidroxi-4,6-difenil-1-[(8-quinolil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina (187).



Sobre una disolución del cicloaducto **158** (91% ee, 0.21 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C se adiciona BF₃.OEt₂ (0.21 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexane-AcOEt 3:1) para obtener el alcohol **187** como un sólido blanco (77.8 mg, 88%).

Pf = 67-69 °C.

[α]_D²⁰ = +17 (c 0.4, CHCl₃).

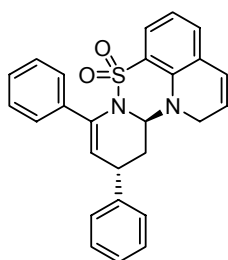
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (dd, *J* = 4.2 y 1.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.3 y 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.4 y 1.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.2 y 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3 y 4.2 Hz, 1H), 7.21-7.02 (m, 6H), 6.91-6.62 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 2.7 y 1.3 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 9.5, 6.7 y 2.8 Hz, 1H), 2.51 (dddd, *J* = 14.0, 6.7, 3.0 y 1.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 151.1, 144.7, 144.3, 139.0, 137.5, 137.3, 135.9, 133.9, 133.2, 128.9, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 126.9, 126.4, 126.2, 125.4, 122.2, 85.2, 71.4, 45.2, 33.4.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos teracíclicos 188-190.

Sobre una disolución del cicloaducto **158** (91% ee, 0.21 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C se adiciona BF₃.OEt₂ (0.21 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h para ser enfriada a -78 °C antes de la adición del correspondiente nucleófilo (1.2 equiv). Una vez completada la reacción se trata con una disolución saturada de NH₄Cl y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexane-AcOEt 3:1).

Compuesto 188



Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **192** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1) como un sólido blanco (69.8 mg, 82%).

Pf = 76-78 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -203$ (c 0.4, CHCl₃).

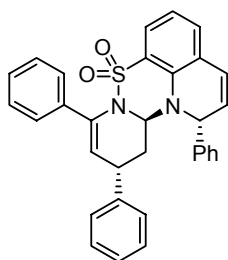
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15-6.94 (m, 12H), 6.78 (dd, *J* = 7.4 y 1.4 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.59 (ddd, *J* = 7.9, 4.9 y 2.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 2.7 y 0.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 6.8 y 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 15.4, 4.9 y 1.2 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 15.3, 2.6 y 0.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.73 (dtd, *J* = 13.9, 6.1 y 1.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 14.2, 8.4. y 2.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 144.0, 140.8, 138.0, 136.9, 130.8, 128.8, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.0, 125.8, 123.7, 123.4, 122.6, 121.0, 119.5, 117.4, 72.9, 45.6, 36.4, 31.6.

EM FAB⁺ *m/z*: 427.1 (M⁺ +H, 100).

EMAR FAB para C₂₆H₂₃N₂O₂S (M⁺): Calculado: 427.1403. Encontrado: 427.1435.

Compuesto 189a



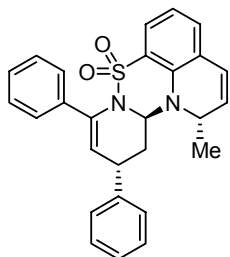
Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **189a** tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1) como un sólido blanco (71.1 mg, 71%).

Pf = 83-85 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -323$ (c 0.34, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.18 (m, 16H), 6.94 (dd, *J* = 7.4 y 1.5 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 10.0 y 1.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.8 y 4.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 5.1 y 1.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 10.5, 5.0 y 2.2 Hz, 1H), 2.80 (dtd, *J* = 14.2, 5.2 y 1.2 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 14.2, 10.6. y 2.2 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 143.8, 139.8, 138.1, 137.4, 130.8, 128.8, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 127.0, 124.1, 123.8, 122.0, 118.5, 117.2, 70.8, 49.2, 36.1, 32.4, 17.7.

Compuesto 190a

Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **190** como una mezcla diastereomérica (80/20) que se pudieron aislar independientemente tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1) obteniéndose el diastereoisómero **190a** como un sólido blanco (52.8 mg, 60%).

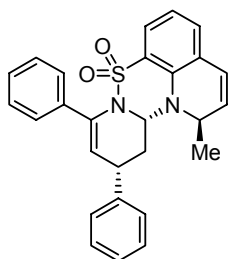
Pf = 79-81 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -354$ (c 0.3, CHCl₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.12 (m, 11H), 7.01 (dd, *J* = 7.4 y 1.4 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 9.6 y 5.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 5.1 y 2.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 1.9 y 1.5 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 10.5, 5.0 y 2.2 Hz, 1H), 2.80 (dtd, *J* = 14.2, 5.2 y 1.2 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 14.2, 10.6 y 2.2 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 143.8, 139.8, 138.1, 137.4, 130.8, 128.8, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 127.0, 124.1, 123.8, 122.0, 118.5, 117.2, 70.8, 49.2, 36.1, 32.4, 17.7.

Análisis Elemental para C₂₇H₂₄N₂O₂S: C 73.61, H 5.49, N 6.36, S 7.28; Encontrado: C 73.28, H 5.68, N 6.04, S 7.89.

Compuesto 190b

Se obtiene el diastereoisómero **190b** como un sólido blanco (13.2 mg, 15%).

Pf = 83-85 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -134$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.15 (m, 11H), 6.94 (dd, *J* = 7.2 y 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.8 y 7.3 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 9.7 y 5.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 11.2 y 3.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 10.4, 7.0 y 3.6 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 13.4, 7.1 y 3.3 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 144.0, 140.2, 138.3, 136.9, 131.8, 128.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 127.4, 127.0, 125.8, 123.7, 123.4, 122.6, 121.0, 119.5, 117.4, 72.9, 36.4, 31.4, 18.3.

ANEXO: PUBLICACIONES

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- ♦ "Copper-Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of Dialkylzinc to Sulfonyl Imines of Chalcones"
Jorge Esquivias, Ramón Gómez Arrayás*, Juan C. Carretero*
J. Org. Chem. **2005**, 68, 8120.
- ♦ "Copper(II)-Catalyzed Aza Friedel-Crafts Reaction of *N*-(2-Pyridyl)sulfonyl Aldimines: Synthesis of Unsymmetrical Diarylamines and Triarylmethanes"
Jorge Esquivias, Ramón Gómez Arrayás*, Juan C. Carretero*
Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 629.
- ♦ "Catalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction of *N*-Sulfonyl-1-Aza-1,3-Dienes"
Jorge Esquivias, Ramón Gómez Arrayás*, Juan C. Carretero*
J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 1480.
- ♦ "Alkylation of *N*-(2-pyridyl)sulfonyl aryl aldimines with organozinc halides: conciliation of reactivity and chemoselectivity"
Jorge Esquivias, Ramón Gómez Arrayás*, Juan C. Carretero*
Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, 46, 9257.

